This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

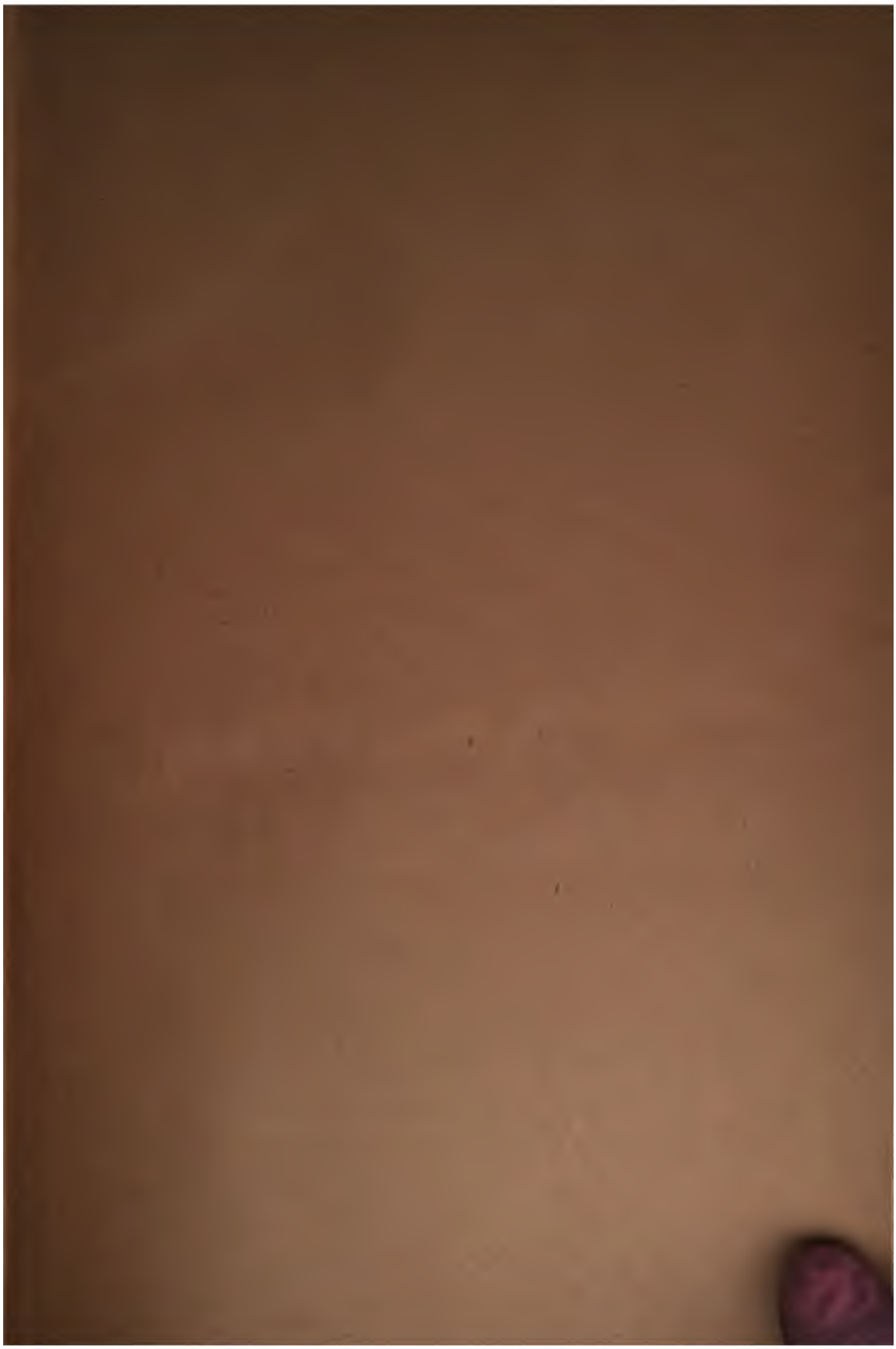
+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

LANE MEDICAL LIBRARY STANFORD
F185 .S45 1890 STOR
Die Zuckerbildung im Thierkorper : ihr
24503309482

LANE
MEDICAL
LIBRARY
JANE LATHROP STANFORD
JEWEL FUND



63023

Die

Zuckerbildung im Thierkörper

ihr Umfang

LANE LIBRARY

und

ihre Bedeutung.

Von

Prof. Dr. J. Seegen
in Wien.

THE NEW YORK ACADEMY OF MEDICINE LIBRARY
LANE MEDICAL LIBRARY 16490 SAN FRANCISCO

Berlin 1890.
Verlag von August Hirschwald.
NW. Unter den Linden 68.

M.

LANE LIBRARY

F185
S45
1890

Vorwort.

Auf der Plattform vor dem Collége de France, der Stätte seines Forschens und Wirkens, erhebt sich die Broncestatue Claude Bernard's. Die rechte Hand ruht auf einer von einem kleinen Tische herabhängenden Rolle, auf welcher die Ruhmesthaten des berühmten Forschers eingegraben sind, und an der Spitze derselben steht das Wort: Glycogénie animale — Zuckerbildung im Thierkörper. Die Freunde und Schüler haben, wie auf dem Sockel zu lesen ist, dem geliebten Lehrer dieses Monument errichtet.

Es ergriff mich ganz eigenthümlich, als ich vor wenigen Wochen diesem Monumente des von mir verehrten Mannes gegenüberstand. Aus der Lorbeerkrone, die er sich durch seine Entdeckungen gewunden, war ein Blatt, und zwar das wichtigste, locker geworden, und es war nicht eine muthwillige Hand, die es gelockert hatte. Ernste, pietätvolle Forschung glaubte nachgewiesen zu haben, dass die Zuckerbildung, die von Bernard als eine Lebensfunction erkannt war, nichts anderes sei als ein Vorgang, der sich in der todten Leber abspielt. Diese Anschauung schien durch die Arbeiten vieler anerkannter Forscher ihre volle Bestätigung gefunden zu haben, und wie vor 40 Jahren Bernard's Entdeckung mit Jubel begrüsst wurde, so war es jetzt ausser Zweifel, dass hier ein Irrthum vorgelegen und dass die Zuckerbildung eine Leichenerscheinung sei.

Es ist für die Geschichte der Wissenschaft von hohem Interesse zu beobachten, wie eine zur Macht gelangte Vorstellung auch die exacte Forschung zu beeinflussen vermag, wie sie ganz unwillkürlich die Versuchsanordnung nach einer bestimmten Richtung lenkt, wie alle Beobachtungen die mit ihr im Einklange zu stehen scheinen an Geltung gewinnen, und wie Alles was ihr zu widersprechen scheint in den Hintergrund gedrängt wird. Pavy's Lehre, dass die Zuckerbildung eine Leichenerscheinung sei, beherrschte die ganze physiologische Forschung

auf diesem Gebiete, und die Macht dieses Einflusses wird wohl am besten durch die Thatsache charakterisirt, dass ein hervorragender Physiolog, der zu den frühesten Jüngern Bernard's gehörte, später, über Pavy hinausgehend, keine Spur Zucker in der Leber und im Blute entdecken konnte.

Bernard hat in seinem letzten Lebensjahre eine Arbeit veröffentlicht, durch welche die Einwürfe seiner Gegner widerlegt werden sollten. Die Arbeit hatte nicht den erwarteten Erfolg. Die Zuckerbildung in der Leber blieb eine Leichenerscheinung. Blutzucker wurde entweder nicht gefunden oder, wenn er nicht weggeleugnet werden konnte, als unwesentlicher Bestandtheil aus dem Nahrungszucker stammend bezeichnet.

Ich habe vor etwa 12 Jahren meine Versuche über Zuckerbildung in der Leber begonnen; schon die ersten Versuche schafften mir die Ueberzeugung, dass die Zuckerbildung eine normale Leberfunction sei, aber es galt so zahlreiche Beweise zu erbringen, dass alle Zweifel zurückgewiesen werden konnten.

Ich schritt in meinen Arbeiten weiter und suchte die Menge des in einer Zeiteinheit gebildeten Zuckers kennen zu lernen, ich stellte Versuche an, um zu ermitteln, aus welchem Materiale der Zucker gebildet werde, und in einer grossen Reihe von Hunger- und Ernährungsversuchen wurde der Zusammenhang zwischen Nahrung und Zuckerbildung festgestellt. Endlich suchte ich auch durch Ausschaltungsversuche über das weitere Schicksal des gebildeten Zuckers Aufschlüsse zu erlangen.

Ich habe viele dieser Versuche in ihrer chronologischen Aufeinanderfolge vor 2 Jahren mitgetheilt in einer Sammlung meiner Arbeiten, welche unter dem Titel „Studien über Stoffwechsel“ [1]) erschienen ist.

Jene Studien bilden die Documente, auf welche sich die Lehre stützt, welche ich in vorliegender Schrift den Aerzten wie den Forschern auf physiologischem Gebiete als ein Ganzes bringe. Ich entwickle zuerst die Methoden, nach welchen ich gearbeitet habe und die ich zum grossen Theile selbst schaffen musste. Es kann gewiss auch mit auf den Mangel an richtigen Methoden zurückgeführt werden, wenn es so vielen gewissenhaften Arbei-

[1]) Seegen, Studien über Stoffwechsel im Thierkörper. Berlin 1887.

tern nicht gelungen ist, Zucker in der lebenden Leber oder gar im Blute nachzuweisen. Ich begleite zunächst die eingeführten Kohlehydrate auf ihren Wegen durch den Verdauungstract und komme dann zu der von dem Nahrungszucker unabhängigen Zuckerbildung in der Leber.

In gemeinsamer Arbeit mit Kratschmer habe ich die Leber von vielen lebenden Thieren untersucht und ausnahmslos einen Zuckergehalt gefunden, der mehr als 2mal so gross war als ihn Bernard gefunden hatte. Ich habe mich damit nicht begnügt, ich habe bei mehr als 60 Hunden das nach verschiedenen Methoden getrennt gesammelte Blut der Pfortader und der Lebervene auf den Zuckergehalt untersucht und stets letzteres beträchtlich zuckerreicher gefunden; ich habe endlich auf experimentellem Wege nachgewiesen, dass die in der ausgeschnittenen Leber fortdauernde Zuckerbildung nicht eine Leichenerscheinung ist, sondern die Wirkung der lebenden Zelle, und dass man diese zuckerbildende Thätigkeit steigern und erhalten kann, wenn man die Leberzelle durch arterielles Blut länger leistungsfähig erhält.

Wenn durch alle diese Versuche und wohl für alle Zeiten unanfechtbar festgestellt war, dass die Zuckerbildung ein normaler Lebensvorgang ist, so konnte über die Bedeutung dieser Function doch erst dann ein Aufschluss erlangt werden, wenn man von dem Umfange derselben eine annähernd richtige Vorstellung hatte. Aus der Grösse der Blutzuckerzunahme in der Leber und aus der Grösse der Bluteinströmung in die Leber habe ich ermittelt, dass sehr grosse Mengen Zucker aus der Leber in den Kreislauf gelangen, und dass z. B. bei einem Hunde von 20–30 kg Körpergewicht mehrere 100 g Zucker innerhalb 24 Stunden in's Blut geführt werden.

Als Material für die Zuckerbildung habe ich im Gegensatze zu Bernard nicht das Glycogen, sondern Eiweisskörper und Fett erkannt, und es wurde ermittelt, dass bei einem Thiere im Beharrungszustande, welches ausschliesslich mit magerem Fleische ernährt wird, der allergrösste Theil dieses Fleisches oder respective dessen Kohlenstoff zur Zuckerbildung verwendet wird; es ergiebt sich daraus mit zwingender Nothwendigkeit, dass der Blutzucker für alle Leistungen, die das Leben

bedingen, aufzukommen hat oder mit anderen Worten, dass der Blutzucker die Kraftquelle ist für Wärmebildung und Arbeitsleistung.

In diesem Sinne erfasst, gewinnt die Zuckerbildung erst ihre rechte Bedeutung. Was die Kohlenzufuhr für die Dampfmaschine, ist die Blutzuckerzufuhr für das Thierleben, und das Leben müsste aufhören, wenn die Leberthätigkeit auch nur einige Stunden aufhörte, und damit die Bildung des als Kraftquelle unentbehrlichen Brennmaterials sistirt würde. Aber wie die Dampfmaschine nur dann gut functionirt, wenn das Brennmaterial volle Verwerthung findet, so wird es auch für das normale Leben unerlässlich sein, dass der Blutzucker in dem Maasse als er in's Blut geführt, auch umgesetzt wird, und unzweifelhaft dürften viele Störungen in der Körpermaschine auf das gestörte Gleichgewicht zwischen Zufuhr und Bedarf oder zwischen Zufuhr und Umsetzung des Blutzuckers zu beziehen sein. Die Lehre von der Zuckerbildung, von dem Material, aus welchem derselbe gebildet wird, von ihrem Umfange und ihrer Bedeutung ist daher ein Angelpunkt der gesammten Physiologie, und ihr volles Verständniss wird auch die weittragendsten praktischen Anwendungen, insbesondere für die Ernährungslehre finden.

Die vorliegende Arbeit hat noch zuweilen den Charakter eines Plaidoyers, sie muss gegen berechtigte und unberechtigte Einwürfe in die Schranken treten und dieselben durch ein überreiches Beweismaterial zu widerlegen suchen. Aber schon beginnt die Zahl der Widerstrebenden geringer zu werden, und es war mir eine Befriedigung, dass J. Munk in seinem gediegenen, dem Bedürfnisse der Studirenden in ehrlicher Weise angepassten Lehrbuche der Physiologie der Lehre von der Zuckerbildung in ihrer jetzigen Gestalt Rechnung trägt. Bald dürfte diese Lehre in ihrer ganzen Bedeutung gewürdigt werden, und den ihr gebührenden Platz im Rahmen des physiologischen Unterrichts einnehmen. Dann erst wird der Entdecker der glycogenen Function der Leber das Monument erhalten haben, welches dauerhafter ist als Erz, weil dessen Fundament in den Boden der Wissenschaft eingesenkt ist und dadurch unvergänglich ist, wie die Wissenschaft selbst.

Wien, im Januar 1890. **J. Seegen.**

Inhalts-Verzeichniss.

Seite

I. Vorlesung.

Die im Thierkörper vorkommenden Zuckerarten. Methoden für den qualitativen und quantitativen Nachweis derselben in den verschiedenen thierischen Geweben und Flüssigkeiten 1

II. Vorlesung.

Fermente im Thierkörper. Speichel-Pankreasferment. Dünndarmfermente. Leberferment. Muskelferment. Diastatische Fermente der Eiweisskörper. Saccharificirende Wirkung von Bacterien 15

III. Vorlesung.

Zuckerbildung im Verdauungstracte, im Munde, im Magen und im Dünndarm. Natur des gebildeten Zuckers 33

IV. Vorlesung.

Zuckerbildung in der Leber. Geschichte derselben. Die Arbeiten von Bernard, Pavy, Schiff, Ritter u. A. Tieffenbach's Versuche 47

V. Vorlesung.

Meine eigenen Versuche über Zuckerbildung in der Leber. Natur des Leberzuckers. Nachweis von Zucker in der lebenden Leber. Zuckerzunahme in der aus dem Thierkörper entfernten Leber. Nachweis, dass diese Zuckerbildung keine Leichenerscheinung. Versuche über den Zuckergehalt des Pfortader- und des Lebervenenblutes 62

VI. Vorlesung.

Fortsetzung. Besprechung der Versuche von Bock und Hoffmann, von v. Mering und Bleile und von Abeles. Discussion der Einwürfe, welche gegen die Beweiskraft der Zuckerausfuhr durch das Lebervenenblut gemacht werden 84

VII. Vorlesung.

Blutzucker. Natur desselben. Zuckergehalt des Blutes der verschiedenen Gefässprovinzen. Menge des in die Circulation gelangenden Zuckers 101

Seite

VIII. Vorlesung.

Material für die Bildung des Leberzuckers. Bernard's Ansicht, dass der Zucker aus Glycogen gebildet wird. Versuche, welche die Unabhängigkeit der Zuckerbildung vom Glycogen beweisen. Einwürfe von Böhm und Hoffmann u. A. Experimenteller Nachweis von Zuckerbildung bei gleichzeitiger Hemmung des Glycogenschwundes in der lebend erhaltenen Leber 119

IX. Vorlesung.

Material für Bildung des Leber- und Blutzuckers. Experimentelle Untersuchungen über die Bildung von Zucker aus Pepton. Fütterungs- und Injectionsversuche mit Pepton. Experimente über Zuckerbildung aus Fett, aus Fettsäuren und aus Seifen 138

X. Vorlesung.

Material für die Bildung von Blut- und Leberzucker (Fortsetzung). Ernährungsversuche 157

XI. Vorlesung.

Die Umsetzung des Blutzuckers. Beweise für deren stetiges Erfolgen. Ausschaltungsversuche von Minkowski, von Bock und Hoffmann und meine Versuche. Ort der Umsetzung 182

XII. Vorlesung.

Glycogen. Leberglycogen. Muskelglycogen, Bildungsmaterial, Umwandlung, Muskelzucker 195

XIII. Vorlesung.

Die Aufgaben des Zuckers im Thierkörper. Liebig's Theorie über die Quelle der Muskelkraft. Versuche von Fick und Wislicenus. Ein Brief von J. R. Mayer an Griesinger. Versuche von Voit, von Ed. Smith u. A. Beweise dafür, dass der Blutzucker die Quelle für Arbeitsleistung im Thierkörper ist. Versuche von Chauveau und Kaufmann. Beziehung zwischen Nahrung und Arbeitsleistung 211

XIV. Vorlesung.

Ausscheidung des Zuckers durch den Harn: a) durch übermässige Zuckerzufuhr, b) in Folge der Einfuhr von Giften, c) durch Krankheit 236

XV. Vorlesung.

Die Theorie des Diabetes mellitus mit Rücksicht auf die gewonnenen Thatsachen 250

I. Vorlesung.

Die im Thierkörper vorkommenden Zuckerarten. Methoden für den qualitativen und quantitativen Nachweis derselben in den verschiedenen thierischen Geweben und Flüssigkeiten.

Die Kenntniss, dass, vom Milchzucker abgesehen, im Thierkörper Zucker entstehen könne, ist ziemlich neuen Datums. Zwar war jene Zuckerart, die als Genussmittel zuerst im Gebrauch war, der Honig, von Thierorganismen, von den Bienen geliefert, aber Niemand dachte daran, dass die Biene den Zucker selbst schaffe. Der Bienenzucker galt für Pflanzenzucker, der in den Nectargefässen vieler Blüthen erzeugt, von den Bienen gesammelt, in ihrem Leibe concentrirt und in der Waabe als Nahrungsmaterial deponirt wird. Jeder andere Zucker, den man kannte und benützte, stammte von der Pflanze. Der Rohrzucker wie der Traubenzucker wird direct von der Pflanze geliefert, der Malzzucker entwickelt sich durch die Einwirkung eines Fermentes, der Diastase, auf das Stärkemehl des Getreidekorns, und die Zuckerarten, die in Laboratorien und Fabriken gebildet werden, wie der Stärkezucker, sind gleichfalls nur Umwandlungsproducte des dem Zucker verwandten pflanzlichen Stärkemehls. Bei einigen der wichtigsten Vegetationsvorgänge der Pflanze, wie beim Keimen des Samens, beim Reifen der Früchte, spielt die Umwandlung von Stärke in Zucker eine Hauptrolle. Die Zuckerbildung ist nicht eine Function einzelner Pflanzen, sie ist viel-

mehr ein wichtiges Glied im Lebensprocesse jeder Pflanze, da sie die Stärkewanderung von einem Organe zum anderen vermittelt, und darum wurde sie auch als eine nur der Pflanze zukommende specifische Function angesehen.

Der Zuckergehalt der Milch hätte nun zwar darauf hinweisen müssen, dass auch der Thierkörper Zucker zu bilden im Stande ist, und der Umstand, dass die Milchzuckerbildung von der Nahrung unabhängig bei allen weiblichen Säugethieren, den Herbivoren wie den Carnivoren, während der Lactationsperiode zu den normalen Functionen des Organismus gehört, hätte schon darauf deuten müssen, dass der Zucker nicht aus zugeführten Kohlehydraten stamme, aber die Thatsache wurde in ihren weit aussehenden Folgerungen nicht erfasst, die Milchzuckerbildung war eine nur unter gewissen physiologischen Bedingungen auftretende Erscheinung, die zu Schlüssen auf analoge Bildungen als normale Stoffwechselvorgänge keine Veranlassung gab.

Zunächst waren es Tiedemann und Gmelin, die nachwiesen, dass manche thierische Fermente die Fähigkeit besitzen, Stärkemehl in Zucker umzuwandeln und dass dieser Umwandlungsprocess bei Einfuhr von Amylaceis schon im Munde beginne; aber erst Cl. Bernard war die Entdeckung vorbehalten, dass die Leber im Stande ist, Zucker zu bilden, und dass diese Zuckerbildung eine normale Function des Thierkörpers sei.

Wir werden im Laufe dieser Vorträge erfahren, wie die von Bernard beobachteten Thatsachen später in ganz anderer Weise gedeutet, nur als Leichenerscheinung angesehen wurden, wie diese Auffassung allgemein zur Geltung kam und wie es erst in neuester Zeit gelungen ist, der Entdeckung Bernard's nicht bloss eine feste, unerschütterliche Grundlage zu schaffen, sondern auch erst den ganzen Umfang der normalen Zuckerbildung und ihre grosse Bedeutung für die Körperökonomie kennen zu lernen. Wir werden erfahren, dass die Zuckerbildung dem Thierorganismus ebenso zukommt wie der Pflanze und dass diese Bildung

für die Existenz des Thierkörpers wie für seine Leistungsfähigkeit die Grundbedingung ist.

Es ist zunächst von Interesse, zu wissen, welche Zuckerarten im Thierkörper vorkommen.

1. Die wichtigste Zuckerart, welche in Flüssigkeiten und Geweben des Thierkörpers nahezu ausschliesslich vorkommt, ist (wenn wir von Milchzucker absehen) Traubenzucker. Der bei Fütterung von Amylaceis im Magen und Dünndarm gefundene Zucker ist Traubenzucker. Der Zucker des Blutes wie der in der Leber gebildete Zucker sind Traubenzucker. Der aus der Umwandlung des Glycogens in den Muskeln entstehende Zucker ist Traubenzucker. Endlich ist der im krankhaften Zustande mit dem Harn ausgeschiedene Zucker gleichfalls Traubenzucker. Ausnahmsweise kommen noch folgende Zuckerarten im Thierkörper vor:

2. Maltose. Diese Zuckerart entsteht, wenn Fermente, wie Speichel, Pancreasextract auf Glycogenlösungen einwirken. Aber diese Bildung wurde nur im Laboratorium bei Einwirkung dieser Fermente auf Glycogenlösungen oder auf Stärke nachgewiesen. Im Thierkörper scheint Maltose nur als Uebergang von Stärkemehl in Traubenzucker zuweilen vorzukommen.

3. Rohrzucker und Invertzucker. Bei ausschliesslicher oder überreicher Fütterung mit Rohrzucker habe ich [1]) im Magen und im Dünndarm Invertzucker gefunden und im Harn konnte Rohrzucker und Invertzucker in nicht unbeträchtlicher Menge nachgewiesen werden.

4. Levulose. Diese findet sich in äusserst seltenen Fällen im Harn von Diabetikern. In einem von mir beobachteten Falle [2]) konnte ich nachweisen, dass mit der Zufuhr von Amy-

---

[1]) Seegen, Zucker im Harn bei Rohrzuckerfütterung, ein Beitrag zur Kenntniss der Umwandlung der Kohlehydrate im Magen und Darmkanal. Studien über Stoffwechsel. 1887.

[2]) Seegen, Ein Fall von Levulose im diabetischen Harn. Studien über Stoffwechsel. 1887.

laceis auch die Menge der Levulose wächst, dass also die Levulose wie die Dextrose in der leichten Form von Diabetes aus Amylum oder Rohrzucker entsteht.

5. Inosit wurde in vielen Organen, so im Herzmuskel, in Leber, Lunge, Milz etc. in Spuren vorgefunden. Er wurde ferner bei diversen Krankheiten, speciell bei Diabetes, nicht selten im Harn gefunden.

Die drei letztgenannten Zuckerarten werden wir im Laufe unserer Vorträge kaum zu berücksichtigen haben. Wir werden nur den Traubenzucker in seinen Bildungsstätten im Darmtract, in den Muskeln und in der Leber zu beobachten und auf seiner Wanderung durch das Blut zu verfolgen haben. Alle unsere Versuche, die wir dann vorführen werden, beschäftigen sich damit, den Traubenzucker in den genannten Geweben und im Blute quantitativ genau zu bestimmen. Und es liegt darum die Frage nahe: Durch welche Methoden sind wir im Stande, zur genauen quantitativen Bestimmung des Zuckers zu gelangen, d. h. durch welche Methoden vermögen wir den Gesammtzuckerbestand der Organe und des Blutes zu ermitteln? Da es sich bei unseren Untersuchungen sehr oft um vergleichende Zuckerbestimmungen in Flüssigkeiten oder Geweben handelt, die nicht zuckerreich sind, ist es vor Allem unerlässlich, Methoden zu haben, durch welche ohne Verlust der gesammte Zuckerbestand ermittelt werden kann.

Wir können uns heute zuweilen des gerechten Erstaunens kaum erwehren, wie es komme, dass der Blutzucker als normaler Blutbestandtheil so lange unentdeckt geblieben ist, wie es komme, dass selbst so hervorragende Chemiker wie Lehmann, der an Cl. Bernard's Entdeckung sich wesentlich mitbetheiligte, in der Pfortader keinen Zucker fand, wie es komme, dass Forscher wie Pavy u. A. in dem aus dem Herzen extrahirten Blute keinen oder nur Spuren von Zucker finden konnten. Wir können diese merkwürdige Thatsache gewiss nur darauf zurückführen, dass es an der richtigen Methode für die Zucker-

bestimmung fehlte. Ebenso ist es uns heute fast unerklärlich, wie die gewiegtesten Forscher in der dem lebenden Thiere excidirten Leber keinen oder nur Spuren Zucker finden konnten, während es unzweifelhaft ist, dass dieselbe 0,4—0,5 pCt. Zucker enthält. Es war abermals der Mangel an der richtigen Methode, den Gesammtzucker des Organs zu gewinnen oder ihn so zu isoliren, dass er mit Leichtigkeit und Genauigkeit bestimmt werden konnte.

Bei vielen Untersuchungen wird es sich darum handeln, zu erfahren, ob mit dem Zucker auch noch andere Kohlehydrate (Glycogen, Dextrin) vorhanden sind und in welcher Menge, es wird auch für die Bestimmung der Kohlehydrate von grösster Wichtigkeit sein, den Gesammtbestand bis auf die letzten Spuren zu gewinnen. Nur dadurch wird es möglich, in einzelnen Organen die Umwandlung dieser Kohlehydrate in Zucker zu studiren, um in den Muskeln oder für andere Organe die Unabhängigkeit der Zuckerbildung von dem Glycogenbestand nachzuweisen u. s. f. Die Methoden, welche ich zunächst darlegen werde und die im Laufe meiner vieljährigen Arbeiten auf diesem Gebiete allmälig ausgebildet und festgestellt wurden, haben die Aufgabe, es zu ermöglichen, den Gesammtbestand eines Gewebes oder einer Flüssigkeit an Zucker und Kohlehydraten zu gewinnen, damit deren quantitative Bestimmung mit Sicherheit ausgeführt werden kann.

A. Nachweis von Zucker und Kohlehydraten in der Leber.

Ein Leberstück, welches, um es vollständig erschöpfen zu können, 50 g nicht übersteigen soll, wird entweder mit der Scheere fein geschnitten, oder auf einem Hackbrett fein zerkleinert, in ein Metallgefäss gegeben, mit viel Wasser übergossen und zum Kochen erhitzt. Das Kochen wird 10—15 Minuten und darüber fortgesetzt, je nach der Härte der Leber. Dann werden die Leberstücke herausgenommen und in der Reibschale zu feinem Brei zerrieben. Der Brei wird in's Wasser zurück-

gegeben und wieder einige Minuten gekocht, das Ganze dann durch ein gut gewaschenes, dichtes Leinwandtuch filtrirt und das Leinwandstück mit der Hand gut abgepresst. Hierauf wird der Pressrückstand von dem Tuche mit einem scharfen Blechlöffel abgekratzt, abermals in der Reibschale zu einem feinen Brei zerrieben und wieder in kochendes Wasser eingetragen. Dieser Vorgang wird bei einem Leberstück von etwa 50 g mindestens 6 bis 8 Mal wiederholt, das Filtrirtuch wird dann gewaschen und das Waschwasser mit den Filtraten vereinigt. Der nochmals mit Wasser aufgekochte Leberbrei wird durch das gewaschene und getrocknete Tuch filtrirt, dieses zuerst mit der Hand und dann in einer Presse abgepresst. Der durch das scharfe Abpressen in der Presse erhaltene und in einem Becherglase gesammelte kleine Flüssigkeitsrest wird nun auf Zucker und Glycogen geprüft. Wenn von keinem eine Spur nachgewiesen werden kann, kann man sicher sein, die Leber vollständig erschöpft zu haben. Im entgegengesetzten Falle muss der in dem Tuche zurückbleibende Fladen wieder abgekratzt, verrieben und ausgekocht werden, bis eine weitere Prüfung ergiebt, dass weder Zucker noch Glycogen mehr in der Leber vorhanden sind. Als Reagens auf Zucker dient die Fehling'sche Lösung. Die geringste Anwesenheit von Zucker veranlasst eine Ausscheidung von rothem Kupferoxydul an den Wandungen des Proberöhrchens und diese Ausscheidung wird sicher erkannt, wenn man das Röhrchen mit der blauen Flüssigkeit gegen einen dunklen Hintergrund, etwa gegen den Rockärmel beobachtet. Noch besser ist es, das Proberöhrchen für einige Zeit beiseite zu setzen, die minimalste Menge von Kupferoxydul scheidet sich dann am Boden des Röhrchens ab. Zur Probe auf das Vorhandensein von Glycogen benutzt man am besten 93—95procentigen Alkohol. Die geringsten Mengen Glycogen werden noch durch einen weissen Ring gekennzeichnet, der sich zwischen der in der Eprouvette vorhandenen Probeflüssigkeit und dem aufgeschichteten Alkohol bildet. Ich habe diese Probe noch dann wirksam gefunden,

wenn durch Jodkalium-Jodlösung keine bemerkbare Farbenveränderung hervorgebracht wird. Die sämmtlichen Decocte der Leber, die meist 10—15 Liter betragen, werden im Wasserbade eingeengt, auf etwa 200 ccm gebracht. Die gemessene und filtrirte Flüssigkeit dient zur Bestimmung des Zuckers und der Kohlehydrate. Diese wird in folgender Weise ausgeführt:

1. Eine gemessene Menge des Decocts, etwa 50 ccm, wird mit der zehnfachen Menge 93—95procentigen Alkohols vermischt, nach gehörigem Umrühren durch 24 Stunden stehen gelassen, filtrirt, das Filtrat mit Alkohol gewaschen oder noch besser vom Filter mit der Spritzflasche in ein Becherglas ein- oder zweimal abgespritzt und das Alkoholfiltrat auf eine kleine Menge bis zum vollständigen Verschwinden des Alkoholgeruches eingeengt. Ich habe beobachtet, dass es zweckmässiger ist, dem Filtrate während des Abdunstens wiederholt destillirtes Wasser zuzusetzen, weil der Rückstand dann leichter filtrirt. Der Rückstand wird mit dem Waschwasser der Schale in einem Becherglase wieder auf etwa 50 ccm gebracht, filtrirt und im Filtrate der Zucker bestimmt. Die Zuckerbestimmung geschieht durch Titriren mit Fehling'scher Lösung, und diese kann jetzt mit solcher Präcision ausgeführt werden, wie in einer wässerigen Zuckerlösung.

2. Die Bestimmung der Kohlehydrate geschieht in doppelter Weise: a) nach Brücke's Methode mit der Modification, dass zur Ausfällung der Kohlehydrate sehr hochgradiger, am besten absoluter Alkohol gewählt wurde, weil durch diesen nicht blos das Glycogen, sondern auch die anderen vorhandenen Kohlehydrate gefällt werden. Für den Fall, dass man blos das Glycogen finden will, genügt 60procentiger Alkohol, wie Brücke es angiebt. Der gewonnene und ausgewaschene Niederschlag wird getrocknet und seine Menge durch Wägung bestimmt; b) Für die quantitative Bestimmung kleiner Mengen ist die indirecte Bestimmungsmethode, nämlich die Umwandlung der Kohlehydrate in Zucker, die genauere und rascher ausführbare. Zu

diesem Zwecke werden 10—20 ccm des Decoctes in eine Glasröhre gegeben, mit 2—4 ccm 10procentiger Salzsäure versetzt, die Röhre zugeschmolzen, in kochendes Wasser gegeben und das Wasser durch 10 Stunden kochend erhalten. Ich habe mich überzeugt, dass 10 Stunden vollkommen genügen, um die Kohlehydrate in Zucker umzuwandeln. Kratschmer hat durch directe Versuche mit Glycogenlösungen, deren Glycogengehalt bekannt war, gefunden, dass die Umwandlung des Glycogens in Traubenzucker, wenn der Glycogengehalt nicht die Menge von 1 pCt. übersteigt, in 8 Stunden vollständig abgeschlossen ist. Nach dieser Zeit wird die Röhre aus dem Wasser genommen, die in derselben enthaltene Flüssigkeit in ein Becherglas geleert, die Röhre wiederholt ausgewaschen, die gesammte Flüssigkeit neutralisirt, auf etwa 50—100 ccm gebracht, filtrirt und in dem Filtrate der Zucker bestimmt. Die Bestimmung mit der Fehling'schen Lösung geht ausnahmslos so gut von statten, wie in einer wässerigen Zuckerlösung. Von der erhaltenen Zuckermenge wird der ursprüngliche Zuckergehalt abgezogen, der Rest giebt die Menge der jetzt in Zucker umgewandelten Kohlehydrate.

B. Auffindung von Zucker und Kohlehydraten im Muskel.

Das zur Untersuchung kommende Fleisch wird auf der Fleischmaschine fein zertheilt, gewogen und mit entsprechend viel Wasser im Papin'schen Topf durch 5—6 Stunden gekocht. Wenn es sich darum handelt, eine kleine Muskelpartie unmittelbar nach dem Tode oder vom lebenden Thier zu untersuchen, so wird das Stück, nachdem es gewogen ist, in bereit stehendes kochendes Wasser fein geschnitten eingetragen und nachdem es eine Weile gekocht hat, in den Papin'schen Topf geleert und in diesem durch 5—6 Stunden gekocht. Es wird dann die Brühe durch ein Tuch filtrirt und der auf dem Tuche zurückbleibende Muskelbrei in der Reibschale verrieben und in einer

Porcellanschale mit ziemlich viel Wasser gekocht. Die Abkochung wird filtrirt, der zurückbleibende Brei abgepresst, mit einem scharfen Löffel abgekratzt, in der Reibschale verrieben, wieder in kochendes Wasser eingetragen. Diese Procedur muss sehr oft, mindestens 6—8 Mal wiederholt werden. Der auf dem Tuche zurückbleibende Muskelbrei muss jedesmal mit der Hand stark ausgedrückt und nach 5—6maliger Auskochung in der Presse scharf abgepresst werden. Diese letzten durch das Auspressen erhaltenen Flüssigkeitsreste werden auf Zucker und Glycogen geprüft, ganz so wie wir es bei der Leber angegeben haben. Wenn die Probe negativ ausfällt, ist eine weitere Abkochung nicht nöthig; im entgegengesetzten Falle muss die im Seihtuche zurückgebliebene, fast filzartige Masse nochmals mit dem scharfen Löffel abgekratzt, in der Reibschale mit viel Wasser verrieben, abermals gekocht und dies wieder so lange fortgesetzt werden, bis eine neue Probe zeigt, dass die Gesammtsumme aller in der Leber befindlichen Kohlehydrate gesammelt wurde. Die Decocte werden dann mit der ursprünglichen Brühe vereinigt, im Wasserbade auf ein kleines Volumen eingeengt, gemessen und filtrirt. Von diesem Filtrate wird ein gemessener Theil zur Zuckerbestimmung und ein zweiter zur Bestimmung der Kohlehydrate verwendet.

a) Die Zuckerbestimmung kann schon im Filtrate mittelst Titrirung mit der Fehling'schen Lösung ausgeführt werden oder man kann, wie wir dies bei der Leber angegeben haben, das Filtrat mit der zehnfachen Menge Alkohol versetzen, nach 24 Stunden filtriren, das alkoholische Filtrat abdampfen, den Rückstand im Wasser lösen und in diesem den Zucker durch Titre bestimmen. In dem einen wie in dem andern Fall wird die Fehling'sche Lösung nur entfärbt, ohne dass eine Ausscheidung von Oxydul oder Oxydulhydrat zu Stande kommt. Meissner und O. Nasse haben dasselbe beobachtet. Unzweifelhaft enthält das Muskeldecoct Stoffe, welche die Ausscheidung von Oxydulhydrat verhindern, wahrscheinlich ist es das Kreatin,

welches die Ausscheidung hemmt. Dieses Kreatin geht aber auch in die alkoholische Lösung über, und es ist darum nicht viel gewonnen, wenn man den Zucker in dem alkoholischen Extracte bestimmt. Die Grenze für die vollendete Titrirung ist der Moment, in welchem die Flüssigkeit vollständig entfärbt ist. Da nach meiner Erfahrung die Grenze nicht so scharf markirt ist, als bei jenen Titrirungen, wo die Reduction sich durch Ausscheidung von Kupferoxydul manifestirt, ist es nöthig, mehrere Titrirungen auszuführen und jene Titrirungen als die richtigen anzuerkennen, die nahezu übereinstimmen. Ich habe wiederholt versucht, den Zucker durch Gährung zu bestimmen und habe, wie dies schon Meissner beobachtet hat, gefunden, dass die Gährung sehr schön, meist sehr rasch von Statten geht. Aus dem erhaltenen Gase konnte ich im Allgemeinen ungefähr 90 pCt. jener Zuckermenge berechnen, die durch Titre gefunden war. Es scheint, dass die letzten Zuckerreste nicht vergähren; denn wenn ich die Gährung auch tagelang fortsetzte und die Gasentwicklung ganz aufgehört hatte, war die Flüssigkeit noch im Stande Fehling'sche Lösung zu reduciren.

b) Bei dieser Bestimmung handelte es sich nicht bloss darum, das Glycogen, sondern die gesammten im Muskel befindlichen Kohlehydrate nachzuweisen. Die Methode, die wir für diesen Nachweis bei der Leber angegeben haben, nämlich das Erhitzen eines Theiles des Filtrates mit 2proc. Salzsäure in der zugeschmolzenen Röhre und Ueberführung in Zucker ist darum nicht zu empfehlen, weil auch die der Röhre entnommene neutralisirte Flüssigkeit bei Titrirung mit Fehling'scher Lösung keine Ausscheidung von Kupferoxydul bewirkt. Jene die Ausscheidung hemmenden Stoffe sind auch in der erhitzten Flüssigkeit zurückgeblieben. Ich habe darum zur Bestimmung der Kohlehydrate Brücke's Methode angewendet mit der Modification, dass, da es sich um Fällung sämmtlicher Kohlehydrate handelt, absoluter Alkohol zur Fällung benutzt wurde. Nach 24 Stunden wurde filtrirt und der auf dem Filter befindliche

Niederschlag mit Alkohol gut gewaschen. Da der Niederschlag meist sehr gering war, hielt ich es für zweckmässig, die Kohlehydrate nicht durch Wägung, sondern durch Ueberführung in Zucker zu bestimmen. Nachdem der Alkohol abgedunstet war, wurde der auf dem Filter befindliche Niederschlag in ein Becherglas abgespritzt, in Wasser gelöst und die ganze Menge oder ein gemessener Theil derselben mit 2proc. Salzsäure versetzt, in der zugeschmolzenen Röhre durch 10 Stunden erhitzt und in der aus der Röhre genommenen neutralisirten Flüssigkeit der Zucker mittelst Titrirung bestimmt. Dies geht dann so schön von Statten wie in einer wässerigen Zuckerlösung.

Külz hat zur vollständigen Erschöpfung des Muskelglycogens das Erhitzen mit Kali vorgeschlagen (3—4 g Kali auf 100 g Muskel 6—8 Stunden erhitzt). Es ist wahrscheinlich, dass grosse Muskelmengen durch Wasser allein nicht vollständig erschöpft werden. Bei der Verarbeitung kleinerer Mengen, 60 bis 80 g, genügt meine Methode vollständig. Ich habe mich wiederholt überzeugt, dass aus der zurückgebliebenen filzartigen Masse nur Spuren extrahirt werden konnten. Da es in meinen Versuchen immer darauf ankam, nebst dem Glycogen auch Zucker im Muskel mitzubestimmen, musste vom Erhitzen mit Kali abgesehen werden, da dadurch unzweifelhaft der Zuckerbestand verändert wird.

C. Methode zur Auffindung von Zucker im Blute.

Die frühere Methode der Enteiweissung des Blutes bestand darin: 1. das Blut mit der gleich grossen Menge Glaubersalz zu versetzen, 2. dasselbe in Alkohol fliessen zu lassen. Nach der ersten Methode bekam man zwar ein vollständig farbloses Filtrat, aber die Methode hatte den Nachtheil, dass a) unzweifelhaft ein Theil des Zuckers zwischen dem auskrystallisirenden Glaubersalz eingeschlossen war, b) war es nöthig, um die Zuckerbestimmung mittelst Titrirung ausführen zu können, das Filtrat

stets warm zu erhalten, weil sonst, sowie es sich abkühlte, immer wieder Glaubersalz in der Burette auskrystallisirt. Nach der zweiten Methode war eine vollständige Enteiweissung nicht zu erzielen; überdies enthielt der Abdampfrückstand noch allerlei Stoffe, die das Filtriren sehr erschwerten und die ganze Procedur sehr zeitraubend machten. Unzweifelhaft ist es diesen beiden nicht zureichenden Methoden zuzuschreiben, dass frühere Forscher keinen oder verhältnissmässig nur Bruchtheile vorhandenen Zuckers nachweisen konnten.

Ich wende zur Enteiweissung jene Methode an, die von Schmidt-Mühlheim und Hofmeister erdacht wurde, um peptonhaltige Flüssigkeiten zu enteiweissen, nämlich Eisenchlorid und essigsaures Natron. Das Blut wird in eine Porzellanschale gegeben, die 8- oder 10fache Menge Wasser hinzugefügt und allmählich erwärmt. Wenn die Flüssigkeit mässig erwärmt ist, füge ich zuerst Eisenchloridlösung, dann essigsaures Natron hinzu, rühre das Ganze um und erhitze zum Kochen. Wenn die Flüssigkeit zu sauer ist, wird soviel von einer Lösung kohlensauren Natrons hinzugegeben, bis die Flüssigkeit nur sehr schwach sauer reagirt. Es bildet sich, wenn man die beiden Lösungen im richtigen Verhältniss hinzugefügt hat, was durch einige Uebung nicht schwer ist, ein dichtes Coagulum und die darüber stehende Flüssigkeit ist wasserhell. Ein zu reichliches Hinzufügen von Eisenchlorid schadet auch nichts, da dasselbe sich beim Erhitzen des Filtrates als essigsaures Eisen ausscheidet. Die bis zum Kochen erhitzte Flüssigkeit wird durch einen Leinwandbeutel filtrirt, mehrmals gewaschen und der Beutel dann in der Presse scharf abgepresst und diese Flüssigkeit mit der früheren vereinigt. Sollte dieselbe noch eine schwache Blutfärbung haben, dann werden ihr noch einige Tropfen Eisenchlorid hinzugefügt, das Ganze nochmals erhitzt und durch ein Papierfilter filtrirt. Das Filtrat wird dann im Wasserbade eingeengt, gemessen und filtrirt und in dem Filtrate der Zucker mittelst Titrirung bestimmt. Die Titrirung geht so schön von Statten wie in wäss-

riger Zuckerlösung. Ich habe wiederholt in einem Theile der auf ein sehr kleines Volumen eingeengten Flüssigkeit den Zucker durch Gährung bestimmt und erhielt 80—90 pCt. jener Menge, die durch Titre erhalten wurde.

Um gute Resultate, d. h. um den Zucker vollständig zu erhalten, ist es nöthig, nur sehr mässige Mengen Blut für die Analyse zu verwenden. Wenn die Blutmenge sehr gross war, ist es sehr schwer, die Coagula vollständig zuckerfrei zu machen. Wenn man etwa 40—50 ccm Blut für die Analyse nimmt, gelingt es, die Coagula vollständig auszuwaschen, und ich habe mich wiederholt überzeugt, dass in dem wieder diluirten Pressrückstande kein Zucker mehr nachzuweisen war.

Sehr häufig benutzte ich nur 15—20 ccm Blut zur Analyse, mit dieser Menge kann man ganz gut 2—3 Analysen ausführen.

Eine andere Methode der Enteiweissung, die ich zuweilen anwendete, war die, das Blut mit der 6—8fachen Menge von 2proc. Kochsalzlösung zu verdünnen und die Mischung nach Hinzufügen von etwas Essigsäure zu erhitzen. Die abfiltrirte Flüssigkeit ist wasserhell, aber das Coagulum ist nicht so dicht wie bei der Enteiweissung mit essigsaurem Eisen und schwerer abzupressen. Wenn es sich darum handelt, in einem Gemisch von Leber und Blut den Zuckergehalt zu bestimmen, thut man am besten, die Enteiweissung durch essigsaures Eisen auszuführen.

Soll in diesem Gemenge auch der Gehalt an den anderen Kohlehydraten bestimmt werden, dann darf für die Enteiweissung essigsaures Eisen nicht angewendet werden, da, wie Landwehr angegeben und ich mich überzeugt habe, ein Theil des Glycogens mit niedergerissen wird. Es gelingt dann, das Gemisch durch Erhitzen unter Zusatz von kleinen Mengen Essigsäure zu enteiweissen. Das Decoct ist nicht eiweissfrei, doch hindert dasselbe nicht, die Zucker- und Glycogenbestimmung nach oben angegebenen Methoden auszuführen. Auch wenn es sich darum

handelt, Milchsäure quantitativ im Blute zu bestimmen, darf die Enteiweissung nicht durch essigsaures Eisen vorgenommen werden, da der grösste Theil der Milchsäure, die ich in einigen ad hoc angestellten Versuchen zugesetzt hatte, verschwunden war. Für die Bestimmung der Milchsäure genügt es, das Blut durch Erhitzen mit einigen Tropfen Essigsäure zu enteiweissen ich habe nach dieser Methode bessere Resultate erhalten, als wenn ich das Blut durch Alkohol zu enteiweissen suchte.

II. Vorlesung.

Fermente im Thierkörper. Speichel-Pankreasferment. Dünndarmfermente. Leberferment. Muskelferment. Diastatische Fermente der Eiweisskörper. Saccharificirende Wirkung von Bacterien.

Es war eine längst bekannte Thatsache, dass einige Fermente im Stande sind ausserhalb des Organismus Stärke und Glycogen in Zucker umzuwandeln. Diastase ist das pflanzliche Ferment, welches diese Umwandlung bewirkt und Speichel und Pankreasextract sind die wichtigsten Repräsentanten der thierischen Fermente, welche diese Umwandlung zu üben vermögen. Diese Erfahrung war der Ausgangspunkt dafür, dass man jede im thierischen Organismus beobachtete Zuckerbildung auf eine Fermentwirkung zurückführte. Die Zuckerbildung in der Leber sollte die Wirkung eines eigenen Leberfermentes auf das in der Leber angehäufte Glycogen sein und die Meinungsdifferenz bestand nur darin, ob dieses Ferment schon während des Lebens vorhanden sei und seine Thätigkeit übe oder ob es erst nach dem Tode in Wirksamkeit trete. Ebenso war die Umwandlung des Glycogens der Muskeln in Zucker auf ein eigenes Ferment zurückgeführt worden, auf das Muskelferment. Meine eigenen Untersuchungen, die wir später ausführlich mittheilen werden, haben zwar gelehrt, dass einige dieser Fermente nur imaginäre Grössen sind, und dass die Zuckerbildung auf andere Factoren zu beziehen ist. Doch ist es unerlässlich, um diese Frage, die nun seit nahezu fünf Decennien die Physiologen beschäftigt, in

ihrer Ver- und Entwicklung zu begreifen, uns mit den Fermenten zu beschäftigen und alle Thatsachen mitzutheilen, die wir über diastatische Fermente kennen.

Speichel- und Pankreasferment.

Der gemischte Speichel, ebenso der Speichel der Submaxillar- und Sublingualdrüsen, wie der Parotis, ferner der aus der Bauchspeicheldrüse durch Extrahirung mit Wasser oder Glycerin gewonnene Extract sind im Stande, Stärke und Glycogen in Zucker umzuwandeln. Man dachte früher, dass Glycogen und Stärke durch Speichel und Pankreasferment rasch und vollständig in Traubenzucker umgewandelt werden, und es bestand die Ansicht, dass das Glycogen und die Stärke zuerst in Dextrin umgewandelt werden und dass die Zuckerbildung erst dann auftrete, wenn die Flüssigkeit vollständig klar geworden, d. h. wenn die Umwandlung in Dextrin vollendet ist. Bei Versuchen [1]), die ich mit gemischtem Speichel oder mit Pancreasextract anstellte, fand ich im Gegensatz zu den Annahmen, die bis dahin Geltung hatten, dass der Vorgang in anderer Weise von Statten gehe. Die Zuckerbildung beginnt sogleich, wenn der Speichel oder wenn das Pankreasextract mit dem Glycogen in Berührung tritt und lange bevor die Glycogenlösung noch vollständig geklärt ist, hat sich bereits ein Theil derselben in Zucker umgewandelt. Die vollständige Klärung der Glycogenlösung ist für Lösungen, die bis 1 pCt. Glycogen enthalten, in 20—40 Minuten vollendet. Mit vollendeter Klärung findet sich bereits eine sehr beträchtliche Menge Zucker in Lösung, doch dauert die Zuckerbildung noch viele Stunden fort und ist oft erst nach 24 Stunden, in einzelnen Fällen sogar erst nach 48 Stunden vollendet. Das grösste Quantum der Umwandlung trifft aber auf die ersten 20

[1]) Seegen, Ueber die Umwandlung von Glycogen durch Speichel und Pankreasferment. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1876. No. 48 u. Pflüger's Arch. Bd. XIX.

bis 40 Minuten. Das wichtigste Ergebniss meiner Untersuchungen war, dass der durch Umwandlung gebildete Zucker nicht Traubenzucker war, sondern ein Zucker, der den polarisirten Lichtstrahl weit stärker ablenkt als Traubenzucker und der ein viel geringeres Reductionsvermögen besitzt. Die specifische Drehung des gefundenen Zuckers schwankt in ziemlich weiten Grenzen; sie beträgt 120—140°. Das Reductionsvermögen ist ungefähr 68 pCt. von jenem des Traubenzuckers O. Nasse[1]), der meine Angaben bestätigte und den durch die Fermente gebildeten Zucker genauer untersuchte, nannte denselben Ptyalose.

Musculus und Mering gebührt das Verdienst, diesen Zucker rein dargestellt und seine Identität mit Maltose nachgewiesen zu haben. Erst durch Erhitzen dieses durch Fermente gebildeten Zuckers mit Salz- oder Schwefelsäure in der zugeschmolzenen Röhre wird derselbe vollständig in Traubenzucker umgewandelt. Das zweite, zugleich mit dem Zucker auftretende Umwandlungsproduct ist Dextrin und zwar tritt zuerst Erythrodextrin auf, welches aber nur so lange nachzuweisen ist, als die Flüssigkeit noch opalescirt. Sowie die Flüssigkeit klar geworden, ist neben dem Zucker nur Achroodextrin vorhanden. Es wird die Glycogenlösung in dem Momente, wo sie in Folge der Einwirkung der Fermente zu opalesciren aufhört, durch Jodkaliumjodlösung nicht mehr roth gefärbt, dagegen bringt der geringste Alkoholzusatz einen weissen Niederschlag hervor. Das Achroodextrin wandelt sich allmählich in Zucker um und das procentische Verhältniss dieser zwei Körper wechselt von da ab, bis die Fermentwirkung zu Ende ist. Die Zuckermenge wächst fortwährend, während gleichzeitig der Gehalt an Achroodextrin abnimmt.

Musculus hat die Ansicht ausgesprochen, dass durch das Ferment die Stärke, also auch das Glycogen, eine mit Wasseraufnahme verbundene Spaltung in 2 Molecule Dextrin und

---

[1]) O. Nasse, Bemerkungen zur Physiol. der Kohlehydrate. Pflüg. Arch. Bd. XIV.

1 Molecul Traubenzucker erfahre und dass mit Beendigung dieser Spaltung jede weitere Wirkung der Diastase aufhört, weil diese nicht im Stande ist, Dextrin in Zucker umzuwandeln.

Dieser theoretischen Anschauung widersprechen die Thatsachen. Im Momente der Klärung der Glycogenlösung ist weder Glycogen noch Erythrodextrin vorhanden, die Lösung enthält nur Zucker und Achroodextrin. In dieser klaren Lösung wächst ununterbrochen der Zuckergehalt, während der Dextringehalt abnimmt, es findet also zweifellos eine Umwandlung des Dextrins in Zucker statt.

Wenn die Fermentwirkung zu Ende ist, wenn selbst durch zugesetztes neues Ferment keine weitere Zuckerbildung mehr stattfindet, bleibt noch eine kleine Menge Dextrin zurück, welche nur durch sehr hochgradigen Alkohol gefällt wird, und welche selbst durch Säuren nur in zugeschmolzener Röhre in Traubenzucker umgewandelt wird. Wir nannten dieses Dextrin mit Rücksicht auf sein zähes Beharren Dystropodextrin.

Die Zuckermenge, die durch das Speichel- oder Pankreasferment gebildet wird, ist eine schwankende. Meine Versuche lehren, dass bei Zimmertemperatur ungefähr 38—42 pCt. Zucker gebildet wird. Bei höherer Temperatur, wenn z. B. die mit dem Ferment versetzte Glycogenlösung durch 2 Tage auf der 40 bis 45° warmen Ofenplatte gestanden hat, war die Zuckermenge 47 pCt. Im Wasserbade bei einer Temperatur von 50° hatten sich nach 24 Stunden 49 pCt. Zucker gebildet und nach weiteren 24 Stunden war die Zuckermenge unverändert geblieben. Ein Theil der Flüssigkeit wurde in zugeschmolzner Röhre im Wasserbade bei einer Temperatur zwischen 50—60° durch 36 Stunden gehalten. Die Zuckerbildung hatte sich nicht vermehrt. Etwas stärker war im Allgemeinen die Wirksamkeit des Pankreasextracts, aber auch da stieg die Zuckermenge nie über 50 pCt. Die Procentzahlen drücken die als Traubenzucker berechnete Zuckermenge aus. Auf Maltose zurückgeführt würden die genannten Procentziffern um ca. ein Drittel grösser anzunehmen sein. Die höchste durch das Ferment ge-

bildete Zuckermenge wäre also circa 70 pCt. H. T. Brown und J. Heron[1]) fanden bei Digestion von Stärke mit Pankreasextract nach Ablauf von 40—50 Minuten in der Flüssigkeit ca. 80 pCt. Maltose und gegen 20 pCt. Dextrin.

Die genannten Wirkungen von Speichel- und Pankreasferment auf Glycogen wurden ausserhalb des Thierkörpers beobachtet. Ob diese im Thierkörper dieselben sind, ist zweifelhaft. Im Thierkörper findet sich nur Traubenzucker und niemals Maltose und wir werden Gelegenheit haben zu sehen, dass auch im Magen und Dünndarm von Thieren, die ausschliesslich mit Stärkemehl gefüttert wurden, nur Traubenzucker und nicht Maltose nachgewiesen wurde. Es scheinen an dieser Umwandlung noch andere Factoren mitzuwirken als die genannten Fermente. Denkbar ist es, dass die Fermente auch bei längerer Einwirkung Dextrose zu bilden im Stande wären. Für Pankreassaft haben H. T. Brown und Heron[2]) nachgewiesen, dass durch fortgesetzte Digestion mit Pankreasextract eine allmähliche Ueberführung der entstandenen Maltose in Dextrose bewirkt wird. Selbst Digestion von Pankreasinfus mit reiner Maltose zeigte eine langsame Umwandlung in Dextrose.

Dünndarmfermente.

Die Dünndarmsecrete üben diastatische Wirkung, doch ist diese nur eine sehr mässige, wenn diese Secrete ausserhalb des Organismus zur Wirksamkeit kommen. Es wurden mit Dünndarmsecret, welches aus Thiry'schen Fisteln gewonnen wurde oder welches durch Glycerinauszüge des Darms erhalten war, Versuche angestellt und die diastatische Wirkung wurde stets beobachtet, aber nur in sehr mässigem Grade. Paschutin hat gezeigt, dass diese durch solche Auszüge bewirkte diastatische Wirkung nicht grösser sei als sie durch Infusa anderer Schleim-

[1]) Liebig's Annalen. Bd. CCIV.
[2]) l. c.

häute erzielt wird. Dagegen ist die Wirkung eine viel energischere, wenn die Darmwand selbst mit dem Stärkekleister in Berührung kommt. In Versuchen von Bidder und Schmidt und Anderen zeigte sich, dass dicker Stärkekleister, welcher in Dünndarmschlingen eingeschlossen wurde, schon in 3 Stunden in eine leicht flüssige Masse verwandelt wurde und dass sich in derselben ein reicher Zuckergehalt nachweisen liess. Sehr werthvolle Versuche nach dieser Richtung sind die von H. T. Brown und Heron[1]). Auch sie fanden, dass ein Darminfus auf Stärke nur eine sehr schwache diastatische Wirkung übe, dass dagegen eine weit stärkere hydrolytische Wirkung erzielt werde, wenn man statt des Auszuges das Gewebe selbst in Anwendung bringt. Ihre Versuche wurden gemacht mit Zwölffingerdarm, mit Brunner'schen Drüsen, mit Jejunum, mit Ileum und mit Payer'schen Drüsengruppen. Sie fanden, dass diese Dünndarmstücke a) die Fähigkeiten besitzen, Rohrzucker zu invertiren, dass sie b) Stärke in Maltose und Dextrose umwandeln. Die Invertirung des Rohrzuckers war nur eine sehr mässige, trat nur bei höherer Temperatur auf und war am stärksten im Jejunum und Ileum. Weit energischer war die Wirkung auf gelöste Stärke, am energischsten war die Wirkung auf Maltose. In 100 ccm 3proc. Maltoselösung welche mit 5 g trockenen Darms, der die Payer'schen Drüsen enthielt, 16 Stunden bei 40° C. digerirt worden war, war die gesammte Maltose vollständig in Dextrose umgewandelt. Brown und Heron verlegen die Hauptwirkung des Dünndarms in die Payer'schen Drüsen, da jene Stücke des Jejunum und Ileum, welche Payer'sche Drüsen enthalten, die stärkste Wirkung aufweisen und ihre Hauptwirkung besteht darin, Maltose in Dextrose umzuwandeln.

Leberferment.

Die Zuckerbildung in der Leber ist nach Bernard abhängig von dem in der Leber vorhandenen specifischen Ferment. Wie

[1]) l. c.

die Diastase in der keimenden Pflanze die Stärke in Zucker umwandelt, so soll es das Leberferment sein, welches das Glycogen in Zucker umwandelt. Bernard verlegt das Leberferment in bestimmte Zellen oder in die Intercellularräume der Leber und giebt an, dass er das Ferment sowohl durch Wasser als durch Glycerin extrahirt und durch Fällung mit Alkohol isolirt habe. Hensen[1]) und v. Wittich[2]) geben an, dass es ihnen gelungen ist, das Leberferment isolirt zu gewinnen. Ich habe in Gemeinschaft mit Kratschmer[3]) nach der von v. Wittich angegebenen Methode ausgedehnte Versuche über die Darstellung des Leberferments gemacht. Ich machte zuerst Versuche mit Kalbsleber, welche beim Metzger gekauft wurde. Dieselbe wurde auf dem Reibeisen geschabt, durch mehrere Stunden ausgewaschen, abgepresst, mit absolutem Alkohol übergossen. Der Alkohol war sehr zuckerhaltig. Derselbe wurde wiederholt, und zwar je nach 18—24 Stunden gewechselt, aber auch der dritte und vierte Alkoholaufguss war zuckerhaltig. Die Leber wurde getrocknet und mit Glycerin fein zerrieben. Der nach zwei Tagen abfiltrirte Glycerinauszug war zuckerhaltig. Wir benutzten darum für die weiteren Versuche Lebern von Kaninchen, die unmittelbar nach der Tödtung rasch gewaschen, zerrieben und in absoluten Alkohol gebracht wurden. Der erste Alkoholaufguss war zwar zuckerreich, aber der dritte und vierte enthielt nur minimale Mengen Zucker. Die trockene Leber wurde nun mit Glycerin verrieben, das abfiltrirte Glycerin reducirte Kupferlösung nicht. Wurde dieses Glycerinfiltrat mit einer Glycogenlösung zusammengebracht und diese Mischung nach einiger Zeit mit Fehling'scher Lösung geprüft, entstand die schönste Reduction von Kupferoxydul. Dieselbe Reduction trat aber auch ein, wenn das Glycerinfiltrat selbst mit Wasser verdünnt und mit Kupfer-

[1]) Virchow's Arch. Bd. XI.

[2]) Ueber das Leberferment. Pflüger's Arch. Bd. VII.

[3]) Seegen und Kratschmer, Beitrag zur Kenntniss der saccharificirenden Fermente. Pflüger's Arch. Bd. XIV.

lösung geprüft wurde. Diese Versuche lehrten, dass in dem Glycerinextract beide Elemente für Zuckerbildung vorhanden waren, nämlich Ferment und Glycogen. Die Anwesenheit der beiden Elemente manifestirt sich auch dadurch, dass das Glycerinextract, welches mit der Luft längere Zeit in Berührung ist und in Folge dessen wasserhaltig wurde, die Zuckerreaction zeigt, während das ursprüngliche, wasserfreie Extract nicht reducirt: es ist eben für die Umwandlung des Glycogens in Zucker die Anwesenheit von Wasser nöthig. Darum wirkt das Glycerinfiltrat, wenn es von der Luft abgeschlossen ist, nicht reducirend und so erklärt es sich, wie es übersehen wurde, dass in dem Extract nebst dem Ferment eine noch viel grössere Menge Glycogen mit vorhanden ist. Zwei einfache Versuche genügten zur Bestätigung, dass Glycogen in Glycerin vollkommen löslich ist, dass aber Wasser nöthig ist, damit ein Ferment auf das in Glycerin gelöste Glycogen wirke und dasselbe in Zucker umwandle. Wir verrieben trockenes Glycogen mit Glycerin, filtrirten über Schwefelsäure, erhielten eine sehr opalisirende Flüssigkeit und setzten nun Speichel zu. Die Mischung gab in der Zeit, in welcher erfahrungsgemäss Speichel schon einen grossen Theil einer Glycogenlösung in Zucker umwandelt, noch keine Spur einer Reduction; sie trat aber sogleich deutlich ein, wenn die Glycerinlösung mit Wasser verdünnt war. In einem zweiten Versuche wurde Speichel, welcher über Schwefelsäure getrocknet war, mit trockenem Glycogen zusammengebracht. Auf diese Mischung wurde Glycerin gegossen und im Exsiccator filtrirt. Die filtrirte Flüssigkeit reducirte gar nicht; es bildet sich aber rasch eine reducirende Flüssigkeit, nachdem das Filtrat eine Weile mit Wasser verdünnt gestanden hat. Bei der nach v. Wittich's Methode vor sich gehenden Extraction der Leber geschieht genau dasselbe, was in unserem letzten Versuch geschehen ist. In der durch absoluten Alkohol entwässerten Leber sind Glycogen und Ferment beisammen. Das mit der trockenen Leber verriebene Glycerin extrahirt beide — Glycogen und Ferment. Das Fer-

ment vermag nicht auf das Glycogen zu wirken, so lange das Glycerin wasserfrei ist. Dauert die Extraction lange, dann genügt das aus der Luft aufgenommene Wasser, um die Umwandlung des Glycogens in Zucker zu ermöglichen.

Wir versuchten nun, ob es möglich sei, das Ferment durch Fällen mit Alkohol zu isoliren. Es fiel, so wie Alkohol dem Glycerinextracte zugesetzt wurde, ein reicher, weisser Niederschlag heraus. Auf dem Filter schrumpfte dieser Niederschlag zu einer gelben, trockenen Masse zusammen. Dieser getrocknete Niederschlag wurde in Wasser gelöst, ein Theil der Lösung (a) mit Speichel versetzt, ein anderer Theil (b) sich selbst überlassen. Der Theil a. war rasch in eine schön reducirende Flüssigkeit umgewandelt, während der Theil b. nur langsam, erst nach 2—3 Stunden, eine reducirende Flüssigkeit bildete. Der durch Alkohol gefällte Niederschlag bestand also auch zum grossen Theil aus Glycogen, welches eine mässige Menge einer saccharificirenden Substanz beigemengt enthielt.

Diese Versuche beweisen:

1. dass es unmöglich sei, das Leberferment zu isoliren und
2. dass das mit dem Glycogen extrahirte Ferment nur eine ganz minimale Wirkung habe und nicht im entferntesten an die Wirkung von Speichelferment heranreicht.

Andere Versuche lehrten, dass auch aus der gekochten Leber mit dem Glycogen ein Ferment extrahirt werden könne, das in seiner saccharificirenden Wirkung genau jenem gleichsteht, welches aus der ungekochten Leber extrahirt wird. Abeles[1]) hatte zuerst die Beobachtung gemacht, dass in gekochtem Leberbrei, der vollständig zuckerfrei war und der über Nacht gestanden hatte, sich Morgens wieder Zucker nachweisen liess. Er hat daraus geschlossen, dass das Leberferment ein

[1]) Abeles, Beitrag zur Lehre von den saccharificirenden Fermenten. Med. Jahrbücher. 1876.

postmortales Product sei. Ich habe die Versuche wiederholt. Lebern von frisch getödteten Kaninchen wurden gekocht, der Brei so lange gewaschen, bis keine Zuckerreaction nachgewiesen werden konnte. Der Brei wurde mit salicylhaltigem Wasser versetzt. Schon nach 12 Stunden gab das Wasser eine deutliche Zuckerreaction und diese steigerte sich, je länger das Wasser mit der Leber in Berührung war. Das abdecantirte Wasser wurde filtrirt, das Filtrat mit Alkohol versetzt. Es entstand ein blendend weisser Niederschlag, der so lange gewaschen wurde, bis keine Zuckerreaction vorhanden war. Der getrocknete Niederschlag wurde in Wasser gelöst, die Lösung opalisirte. Ein Theil derselben mit Speichel versetzt gab rasch sehr schön reducirende Flüssigkeit, ein anderer Theil der Lösung, sich selbst überlassen, zeigte nach zwei Tagen eine mässige Zuckerreaction. Ein dritter Theil, mit einer Glycogenlösung versetzt, gab auch erst nach 24 Stunden eine deutliche Zuckerreaction. Wir hatten also mit der der gekochten Leber extrahirten Flüssigkeit genau dieselben Erfahrungen gemacht, wie mit jener, welche aus der ungekochten Leber extrahirt wurde. Sie enthielt Glycogen in beträchtlicher Menge und diesem war eine saccharificirende Substanz in minimaler Menge beigemengt. An eine Isolirung dieser Substanz war nicht zu denken.

In einem weiteren Versuche wurde ein Leberdecoct mit Alkohol gefällt. Der schöne, weisse Niederschlag wurde gewaschen, bis er vollkommen zuckerfrei war. Auf dem Filter trocknete er zu einer gummiartigen Masse, die mit Wasser eine opalisirende Flüssigkeit gab, welche alle Glycogenreactionen zeigt. Wenn diese Lösung sich selbst überlassen war, konnte man in derselben nach 3 -4 Tagen deutliche Zuckerreaction nachweisen, und sie wurde um so energischer, je länger die Flüssigkeit an der Luft stand. Hier war also an ein nach dem Tode entstandenes Leberferment nicht zu denken, da das Decoct nicht mehr mit der Leber in Berührung war. Ebensowenig konnte man annehmen, dass das ursprüngliche, etwa mit extrahirte Leberferment noch im

Decoct wirksam sei, da ja bekanntlich jedes Ferment durch Kochen seine fermentative Wirkung verliert. Die Zuckerbildung in der gekochten Leber kann also gewiss nicht auf ein specifisches Leberferment zurückgeführt werden. Da aber das aus der ungekochten Leber extrahirte Ferment sich in seiner diastatischen Wirkung quantitativ gerade so verhält wie das aus der gekochten Leber extrahirte, dürfen wohl gerechte Zweifel darüber bestehen, dass die Leber ein specifisches diastatisches Ferment besitzt.

Muskelferment.

Meissner und O. Nasse schreiben die Umsetzung des Glycogens im Muskel in Zucker einem eigenen Muskelfermente zu. Ich habe mich bemüht, nach v. Wittich's Vorschrift dieses Ferment darzustellen. Fein gehacktes Fleisch wurde wiederholt mit Wasser und nachher so oft mit absolutem Alkohol ausgewaschen, bis es vollkommen zuckerfrei war. Das lufttrockene Fleisch wurde dann mit Glycerin verrieben, das Glycerin nach 3 Tagen abfiltrirt. Eine schwach opalisirende Glycogenlösung wurde mit diesem Filtrate versetzt, nach 1—2 Stunden bewirkte die Glycogenlösung eine Reductien der Fehling'schen Lösung, aber die Opalescenz war auch nach 24 Stunden nicht geschwunden. In einem Controlversuche mit Pankreasextract und mit Speichel war schon nach kaum 30 Minuten die Opalescenz geschwunden und die Reduction eine viel energischere. Ein Theil des Fleisches wurde gekocht und dann ganz wie das rohe Fleisch nach v. Wittich's Methode behandelt, der Glycerinauszug wirkte qualitativ wie quantitativ genau so wie der Glycerinauszug des rohen Fleisches. Wäre diese Wirkung auf ein Fleischferment zu beziehen, müsste dasselbe durch das Kochen unwirksam geworden sein, und könnte im Glycerinextract des gekochten Fleisches nicht vorhanden sein. Es fehlt also ebenso wie für die Leber jeder Beweis für ein specifisches diastatisch wirkendes Muskelferment.

Diastatische Wirkung der Eiweisskörper.

Da unsere Versuche lehrten, dass dem Extracte der gekochten wie der ungekochten Leber und Muskel eine gleichmässige, minimale diastatische Wirkung zukomme, war es naheliegend, daran zu denken, dass die Saccharification nicht auf ein specifisches Leber- oder Muskelferment zu beziehen sei.

Mehrere Forscher, vor Allen v. Wittich und Lépine hatten schon nachgewiesen, dass in vielen thierischen Geweben eine saccharificirende Substanz vorhanden sei. v. Wittich[1]) giebt an, dass es ihm gelungen ist, ein diastatisches Ferment wenn auch nur in geringer Menge, zu gewinnen aus dem Gesammtblute, dem Blutserum, dem Gewebe der Nieren, des Gehirns und aus der Schleimhaut des Magens, und er zieht aus diesem verbreiteten Vorkommen den Schluss, „dass dieses Ferment nicht das Product des Zellenlebens im Drüsenparenchym selbst oder doch nicht dieses allein sei, dass es vielmehr ein dem allgemeinen Stoffwechsel seine Entstehung verdankender Körper sei."

Lépine[2]) fand in allen Körperorganen mit Ausnahme der Krystallinse einen diastatischen Stoff, den er dadurch nachwies, dass er Theile der verschiedensten Körperorgane fein zerrieben, mit viel Wasser in gekochtes Amylum brachte und bei 8° stehen liess. Er konnte immer, wenn auch nicht immer in gleicher Menge, Zucker nachweisen. Lépine scheint im ersten Theile seiner Abhandlung diesen diastatischen Körper für ein Ferment zu halten, welches, wie v. Wittich meint, das Resultat des allgemeinen Stoffwechsels sei und sich durch Diffusion in die verschiedenen Organe verbreite.

Mit dieser Anschauung stimmt es nun nicht, dass gerade die Krystalllinse keine fermentirende Substanz besitze. Er er-

---

[1]) v. Wittich, Weitere Mittheilungen über Verdauungsfermente. Pflüger's Arch. Bd. III.

[2]) Lépine, Entstehung und Verbreitung des thierischen Zuckerfermentes. Bericht d. K. sächs. Gesellsch d. Wissensch. October 1870.

innert an eine von Bernard[1]) beobachtete Thatsache, dass, wenn frisch ausgewaschener Blutfaserstoff in Wasser gegeben und einige Tage der Sommertemperatur ausgesetzt wird, das abfiltrirte Wasser eine diastatische Wirkung zu üben vermag. Lépine macht einen ähnlichen Versuch mit der Krystallinse, welche in frischem Zustande keine fermentirenden Eigenschaften besass. Wenn er dieselbe vier Tage bei Sommertemperatur aufbewahrte und dann amylumhaltiges Wasser zufügte, bildete sich nach zwei Tagen eine beträchtliche Menge Zucker. Aus diesem und ähnlichen Versuchen hält er es für wahrscheinlich, dass das Ferment sich nicht in den Organen vorgebildet finde, sondern sich erst während der Versuche entwickle.

Wir haben unsere Versuche gleichfalls mit den verschiedensten Organbestandtheilen ausgeführt, und zwar mit Muskelsubstanz, mit Nieren nnd mit Hirn. Wir haben aber, und dadurch unterscheiden sich unsere Versuche von denen, welche Lépine und v. Wittich anstellten, diese Organtheile zuerst gekocht, gut ausgewaschen, uns speciell bei der Muskelsubstanz der Abwesenheit von Zucker versichert und dann Stückchen der klein gehackten Substanz in eine Glycogenlösung gegeben. Immer sahen wir nach einiger Zeit, zuweilen schon nach einigen Stunden, Zucker auftreten. Am energischsten wirkte das gekochte Hirn, die Zuckerreaction konnte in der Glycogenlösung schon nach Ablauf weniger Stunden in eclatanter Weise nachgewiesen werden. Es war nicht möglich, an ein vorgebildetes Ferment zu denken, da dasselbe durch die Kochhitze zerstört worden wäre.

Alle die genannten Organe, wie verschieden auch sonst ihre Construction und Zusammensetzung war, hatten das Eine gemeinsam, dass es Eiweissgewebe waren. Es lag also nahe, zu untersuchen, wie reine Eiweisskörper auf Glycogenlösungen wirken.

Wir nahmen als erstes Versuchsobject chemisch reines Serumeiweiss. Die Wirkung dieses Eiweisses auf Glycogen war

---

[1]) C. Bernard, Leçons de Physiologie expérimentale. Tome II. 1856.

eine eclatante. Eine wässerige Lösung mit einer Glycogenlösung zusammengemischt bewirkte schon nach einer Stunde eine Umwandlung in Zucker und je länger die Berührung dauerte, desto mehr Zucker wurde gebildet. Wurde das Serumeiweiss gekocht, und dann mit Glycogen zusammengebracht, trat die diastatische Wirkung später auf, wurde aber nach zwei Tagen sehr energisch.

Die nächsten Versuche wurden mit chemisch reinen Präparaten von Eieralbumin, von Casein und von Fibrin ausgeführt.

Eieralbumin verhielt sich ganz wie Serumalbumin. Die Lösung desselben bewirkte schon nach wenigen Stunden die Umwandlung von Glycogen in Zucker. Die Fehling'sche Lösung wurde durch das gelöste Eiweiss violett gefärbt und zugleich bildete sich ein schöner, rother Niederschlag von Kupferoxydul. Das Casein war anscheinend im Wasser unlöslich, es brachte auf Kupferlösung keine Wirkung hervor. Wurde das in Wasser vertheilte Casein mit Glycogenlösung zusammengebracht, bedurfte es mehrerer Tage, ehe eine Zuckerbildung nachzuweisen war. Eigenthümlich war es, dass dasselbe Casein, nachdem wir es einige Monate aufbewahrt hatten, in seiner Wirkung viel energischer wurde, dass die diastatische Wirkung weit rascher, schon nach 12 Stunden, und weit intensiver auftrat. Um über den Grad der Löslichkeit Aufschluss zu erlangen, wurde auf Casein destillirtes Wasser gegossen und nach 24 Stunden abfiltrirt. In dem Filtrate bewirkte Essigsäure eine leichte Trübung. Dieses Filtrat, mit Glycogenlösung gemengt, wirkte diastatisch und nach 24stündiger Berührung bekam man eine eclatante Zuckerreaction. Das Casein wurde nun abermals mit Wasser übergossen und diese Procedur sechsmal wiederholt, nachdem das Wasser jedesmal durch 24 Stunden mit dem Casein in Berührung gewesen war. In den letzten Filtraten wurde durch Essigsäure keine Trübung hervorgebracht. Bei Hinzufügung von Alkohol bildete sich an den Berührungsstellen ein leichter weisser Ring, es war also noch immer eine Spur Eiweiss ins Wasser übergegangen, aber auch dieses letzte Filtrat wirkte in ganz ecla-

tanter Weise diastatisch, und in einer Glycogenlösung, welche zwei Tage mit demselben in Berührung war, konnte mittelst Fehling'scher Lösung die schönste Zuckerreaction nachgewiesen werden. Wer diesen letztgenannten Versuch auch nur einmal ausgeführt hat, wird nicht daran zweifeln, dass man es hier mit einem diastatischen Ferment zu thun hat. Die Wirkung des Caseinwassers auf Glycogen unterscheidet sich von der Speichelwirkung z. B. nur durch langsamere Wirkung, während gerade die charakteristische Eigenschaft der Fermente, schon in minimalen Mengen zu wirken, bei dem Caseinwasser in eminentester Weise zur Erscheinung kommt.

In einem weiteren Versuche wurde eines jener Waschwässer, in welchem Alkohol nur noch ganz minimale Eiweissmengen nachwies, in zwei gleiche Theile getheilt. Die eine Hälfte a wurde unmittelbar einer Glycogenlösung zugefügt. Die andere Hälfte b wurde zuerst gekocht und dann einer Glycogenlösung zugesetzt. Die Lösung mit dem Waschwasser a wirkte schon nach 24 Stunden reducirend, in der Lösung mit Waschwasser b war die Anwesenheit von Zucker erst nach drei Tagen nachzuweisen. Durch das Kochen war das Ferment zerstört worden, hatte sich aber in dem Eiweiss in minimaler Menge enthaltenden Waschwasser wieder neu gebildet.

Weder das im Wasser suspendirte Casein noch das Caseinwasser bringen auf die alkalische Kupferlösung die bekannte Eiweissreaction hervor; die Zuckerreaction ist dadurch um so schöner und reiner.

Fibrin in Wasser suspendirt und mit Glycogenlösung in Berührung gebracht, bleibt vollkommen wirkungslos, ebensowenig vermag Fibrinwasser eine diastatische Wirkung hervorzurufen. Das Fibrin ist aber auch vollständig im Wasser unlöslich und in dem vom Fibrin abfiltrirten Wasser ist nach keiner Methode eine Spur Eiweiss nachzuweisen. Wird Fibrin mit Kalilauge versetzt, dann bringt dasselbe in Kupferlösung eine schwach violette Färbung hervor, aber auf Glycogen bleibt auch dieses alkalische Fibrinwasser unwirksam.

Diese Erfahrungen, die wir mit Fibrin machten, beweisen, dass die diastatische Wirkung an einen im Wasser [illegible] Eiweisskörper gebunden sei.

Diese Thatsache wurde beim Fibrin selbst noch in anderer Weise bestätigt. Wir nahmen bei Gelegenheit einer Thiersection ein im Herzen gefundenes Fibringerinnsel und wuschen es durch mehrere Tage, bis es blendend weiss, ungefähr wie der feinste weisse Papierbrei war.

Es wurde dann von neuem Wasser aufgegossen, nach 24 Stunden abfiltrirt und mit Eisengelösung zusammengebracht. Nach 18—24 Stunden hatte sich Zucker gebildet. Alle späteren Waschwasser hatten dieselbe Wirkung. Aber in allen konnte durch Alkohol ein gelöster Eiweisskörper nachgewiesen werden. Das Fibrin hatte entweder trotz des Waschens noch lösliche Eiweisskörper eingeschlossen gehalten, oder war selbst noch theilweise löslich und verlor erst durchs Trocknen seine Löslichkeit vollständig.

Bernard[1] theilt mit, dass er Blutfaserstoff in Wasser gegeben und während der heissen Sommerzeit sich selbst überlassen habe. Nach einigen Tagen habe sich ein Theil des Fibrins gelöst und diese Lösung hatte die Eigenschaft, Stärkekleister in Zucker umzuwandeln. Bernard hält das gebildete Ferment für ein Zersetzungsproduct. Er sieht in dem Speichelferment auch nur ein Zersetzungsproduct und behauptet, der Speichel sei um so wirksamer, je mehr derselbe unter krankhaften Bedingungen secernirt wurde, d. h. je weiter die Zersetzung (la décomposition) einzelner seiner Bestandtheile und insbesondere des Mundschleims vor sich gegangen ist.

Dieser Auffassung widerspricht die Thatsache, dass auch der Parotidenspeichel, der direct aus der Parotis gewonnen wird, in höchst energischer Weise diastatisch wirkt. Dieser Auffassung widerspricht ferner die höchst energische saccharificirende Wirkung des frischen Pankreasextracts.

[1] l. c.

Zu unseren Versuchen mit den verschiedenen Organgeweben hatten wir frischgetödtete Thiere benutzt und wenn man selbst annehmen wollte, dass in diesen, z. B. im Gehirn, schon nach einigen Stunden eine Zersetzung eingeleitet und dadurch das diastatische Element entwickelt wurde, ist doch diese Annahme undenkbar für chemisch reine Eiweisskörper, wie Serumalbumin, Blutalbumin oder Casein, welche bei gewöhnlicher Zimmertemperatur mit Wasser gemengt oder gelöst schon nach wenigen Stunden die eclatanteste Zuckerbildnng in der Glycogenlösung mit der sie gemengt wurden, nachweisen liessen. Gerade das chemisch reine und vollständig unlösliche Fibrin hat diese diastatische Wirkung nicht geübt und auch dann nicht, nachdem das Fibrin durch sehr viele Tage mit Glycogen in Berührung war.

Die Resultate unserer mitgetheilten Versuche lassen sich dahin zusammenfassen:

Die eiweisshaltigen Körpergewebe, ebenso alle Eiweisskörper, welche entweder ganz oder auch nur theilweise im Wasser löslich sind, besitzen die Fähigkeit, bei kürzerer oder längerer Berührung mit Glycogen eine saccharificirende Wirkung zu üben. Durch Kochen der den Eiweisskörper enthaltenden wässrigen Flüssigkeit wird die diastatische Wirkung momentan sistirt, tritt aber nach 2—3 Tagen wieder auf. Es genügen die minimalsten Mengen Eiweisses. um sacchaficirend zu wirken.

Die Wirkung der erwähnten Eiweisskörper ist qualitativ mit jener des Speichels und des Pankreasextractes identisch. Dagegen besteht ein wesentlicher Unterschied sowohl in Bezug auf die Quantität und in Folge dessen auch auf die Schnelligkeit der Wirkung. Während sich in einer mit Speichel und Pankreasextract zusammengebrachten Glycogenlösung schon nach wenigen Minuten Zucker nachweisen lässt, dauert es bei den Eiweisskörpern mindestens 1—2 Stunden und bei manchen, z. B. bei Caseinwasser oder bei gekochten Albuminaten selbst 1 bis 2 Tage, ehe Zucker nachzuweisen ist und die Menge des gebildeten Zuckers ist immer nur verschwindend klein im Vergleiche

mit jener, welche durch Speichel und Pankreasextract erzeugt wird.

Ob Bacterien sich an der diastatischen Wirkung betheiligen, darüber müssen erst weitere Versuche Aufschluss geben. Nach Wortmann[1]) sollen Bacterien ein diastatisches Ferment ausscheiden und Maly selbst bezieht die diastatische, im Dünndarm vor sich gehende Wirkung auf den Einfluss von Bacterien.

Nach Nägeli sollen die Spaltpilze ein besonders energisches Ferment absondern.

Kratschmer fand, dass eine Glycogenlösung, die in einem nachträglich mit Watte verstopften Proberohr aufbewahrt wurde, nicht reducirte, während eine in einem offenen Gefässe stehende Glycogenlösung bald nachweisbare Zuckermengen enthält. Ein Tropfen dieser Lösung wimmelte von Bacterien.

Pick[2]) hat directe Versuche über die saccharificirende Wirkung von Bacterien gemacht, indem er sterilisirte Glycogenlösung mit Reinculturen verschiedener Bacterienarten impfte und dieselbe unter Watteverschluss stehen liess, es ergab sich, dass die Glycogenlösungen bald reducirten. Das Reductionsvermögen dieser Lösungen war verschieden stark, je nach der Art der als Impfstoff eingetragenen Bacillen, sehr energisch war das Reductionsvermögen der mit dem weissen und gelbgrünen Bacillus der Luft geimpften Lösung. Der gebildete Zucker wurde als Maltose bestimmt. Es ist durch diese Versuche entschieden bewiesen, „dass es Mikroorganismen giebt, welche die Fähigkeit besitzen, in Glycogenlösungen verpflanzt, Zucker zu bilden.“ Der Frage, ob die diastatische Wirkung verschiedener Organe oder Organflüssigkeiten oder von Eiweisskörpern auf Bacterienwirkung zu beziehen sei, müsste man durch weitere, anders angeordnete Versuche näher zu kommen suchen.

---

[1]) Maly's Jahrbücher. 1882.

[2]) Wiener klin. Wochenschr. 1889.

III. Vorlesung.

Zuckerbildung im Verdauungstracte, im Munde, im Magen und im Dünndarm. Natur des gebildeten Zuckers.

Ehe wir an die Erörterung der von der Nahrung unabhängigen Zuckerbildung im Thierkörper gehen, liegt es nahe zu ermitteln, was mit dem als Nahrung eingeführten Zucker oder den dem Zucker verwandten Kohlehydraten geschieht.

Die wichtigsten Kohlehydrate, die wir als Nahrungs- oder Genussmittel einführen, sind Rohrzucker und Stärkemehl. In Bezug auf die Rohrzuckerverdauung im Magen gehen die Meinungen weit auseinander. Maly[1]) giebt an, Rohrzucker werde nicht verändert. Nach Hoppe-Seyler[2]) wird derselbe gar nicht oder nur sehr langsam in Invertzucker umgewandelt. Nach Leube's eingehenden Versuchen ist der Magensaft im Stande, Rohrzucker zu invertiren. H. T. Brown und J. Heron[3]) fanden im Dünndarm und speciell in den Payer'schen Drüsen, ein Rohrzucker invertirendes Ferment. Stärke wird schon vom Mundspeichel in Zucker, und zwar in Maltose, umgewandelt. Doch ist die Dauer des Aufenthaltes der Nahrung im Munde eine zu kurze, als dass die Speichelwirkung schon dort von

[1]) Maly, Chemie der Verdauungssäfte. Hermann's Handbuch der Physiologie.

[2]) Hoppe-Seyler, Physiologische Chemie. 1881.

[3]) l. c.

wesentlichem Einfluss sein könnte. Nach Brücke[1]) angestellten Untersuchungen wird die Stärke durch die Magenverdauung vorzugsweise in Erythrodextrin umgewandelt. Zucker war nicht oder nur in Spuren vorhanden. Die Zuckerbildung soll in Folge der Einwirkung von Pankreassecret erst im Dünndarm stattfinden. Nach Hoppe-Seyler wird Amylum vom Magensaft ebenfalls wenig verändert. Das vorhandene Zuckeram. Pankreassecret verwandelte das Amylum rasch in Achroodextrin und Zucker. Ausgedehnte Versuche über Magenverdauung haben Ellenberger und Hofmeister[2]) an Pferden und Schweinen angestellt. Sie fanden schon im Magen eine beträchtliche Zuckermenge, d. h. wenn die Untersuchung in den ersten Stunden nach der Nahrungsaufnahme ausgeführt wurde, 2—3 pCt. betrug. Zu ganz ähnlichen Resultaten gelangt H. Gilbert[3]).

Ich habe eine Reihe von Versuchen angestellt an Hunden, welche ich mit Rohrzucker, mit Kartoffeln, mit Reis und mit Stärkekochen gefüttert habe. Nachdem die Thiere getödtet waren, wurde der Bauch weit geöffnet. Magen und Dünndarm getrennt abgebunden, aufgeschnitten, der Inhalt getrennt entleert, durch Ausspritzung mit destillirtem Wasser wiederholt ausgewaschen, das Waschwasser mit dem Magen- und Darminhalte vereinigt und untersucht.

A. Rohrzuckerfütterung.

1. Das Thier erhielt durch 7 Tage täglich 100 g Rohrzucker. Zwei Stunden nach der letzten Fütterung wurde das Thier getödtet.

1. Mageninhalt auf 500 ccm verdünnt, giebt im Polarisationsapparat 7 pCt. Zucker (als Traubenzucker gerechnet); durch Reduction der Fehling'schen Flüssigkeit 0,337 pCt. Zucker, mit Schwefelsäure gekocht, 5 pCt. Zucker.

---

[1]) Brücke, Studien über die Kohlehydrate. Sitzungsberichte der Akademie der Wissenschaften. Bd. LXV.

[2]) Arch. f. wiss. u. pr. Thierheilk. Bd. VIII. u. Bd. XII.

[3]) Die Magenverdauung des Pferdes. Zeitschr. f. physiologische Chemie. Bd. X.

2. Im Dünndarm 0,280 g Zucker.

II. Das Thier erhielt 100 g Zucker täglich durch 8 Tage. Drei Stunden nach der letzten Fütterung mit 84 g Zucker wurde das Thier getödtet.

1. Mageninhalt mässig sauer, Filtrat des Mageninhalts 8,7 pCt. Zucker durch Polarisation, 0,13 pCt. Zucker durch Reduction.

2. Dünndarminhalt 0,117 pCt. Zucker,
„ 0,102 „ „ mit Salzsäure gekocht.

III. Das durch 8 Tage mit 100 g Zucker gefütterte Thier wurde 3 Stunden nach Einfuhr von 70 g Zucker getödtet.

1. Magen voll, Inhalt sauer, durch Polarisation 10,7 pCt. Zucker,
durch Reduction 0,3 „ „

2. Dünndarminhalt 1,25 pCt. Zucker durch Reduction,
„ 1,14 „ „ nach Kochen mit Salzsäure.

Dünndarminhalt durch Blutkohle filtrirt, durch Drehung 0,5 pCt. (links), durch Reduction 0,85 pCt.

IV. Das Thier erhielt 7 Tage täglich 100 g Rohrzucker. Vier Stunden nach Fütterung mit 80 g Zucker wurde das Thier getödtet, durch Verhinderung wurde Dünndarm wie Mageninhalt erst nach 24 Stunden untersucht. Beide Flüssigkeiten senr sauer.

1. Mageninhalt: durch Polarisation Null
durch Reduction 0,12
mit Säure gekocht 0,3.

2. Im Dünndarm: Spuren Zucker, quantitativ nicht zu bestimmen.

V. Zwei Stunden nach der letzten Fütterung mit 100 g Zucker getödtet. Mageninhalt schwach sauer. Nach 24 Stunden sehr sauer. Keine Spur einer Reduction, nur starke Biuretreaction. Darminhalt nach 24 Stunden untersucht, gleichfalls sehr sauer, Reduction minimal.

Diese Versuche ergeben: a) der Magen vermag Zucker zu invertiren; nebst einer grossen Menge Rohrzucker findet sich immer noch eine bemerkenswerthe Quantität reducirenden Zuckers. Es ist eigenthümlich, dass in allen drei Versuchen, bei welchen Zucker überhaupt nachweisbar ist, immer nahezu 0,3 pCt. reducirenden Zuckers vorhanden sind. Mit Rücksicht darauf, dass unzweifelhaft schon im Magen eine Zuckerresorption stattfindet, spricht auch diese anscheinend kleine Ziffer schon für ein energisches Invertiren.

b) Der Dünndarminhalt enthält keinen Rohrzucker, denn

sowohl im Versuche II wie im Versuche III enthält das mit Säure gekochte Dünndarmfiltrat nicht mehr Zucker als das ursprüngliche Filtrat (Das kleine Minus liegt noch innerhalb der Fehlergrenzen.) Wäre Rohrzucker vorhanden, so müsste dieser durch Kochen mit Säure invertirt werden und das gekochte Filtrat einen höheren Zuckergehalt nachweisen. Der im Dünndarm vorhandene Zucker ist Invertzucker; denn das Kohlenfiltrat im Versuche III ergibt durch Linksdrehung 0,5 und durch Titre 0,8 pCt. Zucker.

Das Nichtvorhandensein von Rohrzucker im Dünndarm spricht dafür, dass die gesammte Invertirung im Magen stattfindet und dass in dem Maasse, als sich reducirender Zucker gebildet hat, derselbe auch resorbirt wird.

c) 24 Stunden nach dem Tode und wahrscheinlich auch schon früher ist im Magen kein Zucker und im Dünndarm nur Spuren Zucker nachzuweisen. Magen- und Dünndarminhalt sind sehr sauer, der Zucker hat sich in Milchsäure umgewandelt. Wahrscheinlich tritt diese Umwandlung schon viel früher ein und es ist darum gerathen, Magen- und Dünndarminhalt des getödteten Thieres rasch zu untersuchen, wenn man über die Zuckerverhältnisse Aufschluss erhalten will.

Um darüber ins Klare zu kommen, ob im Portablut Rohrzucker enthalten sei, habe ich zwei Versuche angestellt. Der Zuckergehalt des Pfortaderblutes wurde in bekannter Weise bestimmt, hierauf 20 ccm der für die Bestimmung dienenden Flüssigkeit mit 4 cm 10proc. Salzsäure in der geschlossenen Röhre durch 12 Stunden erhitzt und in der verdünnten, der Röhre entnommenen und neutralisirten Flüssigkeit abermals der Zucker bestimmt. Der Zuckergehalt war in beiden Bestimmungen derselbe.

Versuch I.	Zuckergehalt des Pfortaderblutes:	0,217
	in der mit Säure erhitzten Flüssigkeit:	0,212
Versuch II.	Zucker im Pfortaderblut:	0,107
	in der mit Säure erhitzten Flüssigkeit:	0,102.

Es ist also durch die Analyse kein Rohrzucker nachzuweisen. Ich habe aber mehrere Hunde mit Rohrzucker[1]) gefüttert, sie erhielten nach zweitägigem Hungern auf einmal 100 bis 120 g Rohrzucker. Der Harn wurde gesammelt und in diesem der Zucker durch Polarisation, durch Gährung, wie durch Titre bestimmt, und es zeigte sich, dass sowohl Rohrzucker als Invertzucker durch den Harn ausgeschieden wurde. Die Zuckerausscheidung betrug 2—4 pCt. der Einfuhr und es war ungefähr $^1/_4$—$^1/_3$ des Ausgeführten Rohrzucker. Diese Versuche sprechen mit Sicherheit dafür, dass Rohrzucker ins Pfortaderblut übertreten muss. Der anscheinende Widerspruch zwischen den Ergebnissen dieser Versuche und den directen Analysen des Pfortaderblutes ist, wie dies Flügge bereits gethan, dadurch zu erklären, dass ein in mässiger Menge aufgenommener Stoff in dem Pfortaderblut zu sehr diluirt ist, um mit unseren analytischen Mitteln nachgewiesen werden zu können. So wurden z. B. in dem Versuche I bei Rohrzuckerfütterung[2]) innerhalb 5 Tagen auf 520 g genossenen Zuckers 15 g Rohrzucker + Invertzucker ausgeschieden. Es kommt also für den Tag ca. 3 g. Von diesen sind nahezu 3 Theile Invertzucker; es wurden also 0,6—0,8 g Rohrzucker in einem Tage durch die Pfortader aufgenommen und durch die Blutwelle geführt. Wenn auch nur 200 l Blut innerhalb 24 Stunden durch die Pfortader eintraten, würde die aufgenommene Rohrzuckermenge den Zuckergehalt erst in der 4. Decimale tangiren und es ist begreiflich, dass eine solche Differenz nicht nachweisbar ist. Denkbar wäre es, dass in einem gegebenen Momente während der stärksten Zuckerresorption die Differenz sich auch durch die Analyse kenntlich macht und darauf mag es zu beziehen sein, dass manche Untersucher, speciell Drosdorf[3]), Rohrzucker in Portablut nachweisen konnten.

---

[1]) Seegen, Ueber Zucker im Harn bei Rohrzuckerfütterung. Pflüg. Archiv. XXXVII.

[2]) l. c.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. I.

B. Stärkefütterung.

I. Das mit 200 g Stärkekuchen durch 8 Tage gefütterte Thier wurde 13 Stunden nach der Fütterung getödtet. Im Magen sind noch 100 g Stärke enthalten; Mageninhalt sehr sauer, reducirt nicht. Dünndarminhalt schwach sauer, auf 73 ccm verdünnt, filtrirt,

für 1 ccm Kupferlösung verbraucht 1,2 ccm des Filtrates } = 0,83 pCt.
„ 2 „ „ „ 2,5 „ „ „ } Zucker

10 ccm, mit 2 ccm 10proc. Salzsäure durch 12 Stunden in der Röhre erhitzt, filtrirt. Das sehr klare, schwachgelbe Filtrat neutralisirt, auf 30 ccm verdünnt,

für 1 ccm Kupferlösung verbraucht 3,3 ccm } = 0,90 pCt.
„ 2 „ „ „ 6,8 „ } Zucker.

Das ursprüngliche Dünndarmfiltrat wie das mit Salzsäure erhitzte Filtrat hatte also nahezu denselben Zuckergehalt.

Pfortaderblut enthielt 0,156 pCt. Zucker,
mit Salzsäure erhitzt 0,148 „ „

II. Ein durch 7 Tage mit Kartoffeln gefütterter Hund wurde $3^1/_2$ Stunden nach der letzten Fütterung mit 150 g Kartoffelmus getödtet.

Magen voll Kartoffeln, Inhalt mit Wasser verdünnt, verrührt, Magen ausgespült und filtrirt. Das Filtrat sehr sauer,

mit Jodkalium-Jodlösung bordeauxroth,
mit Jodwasser . . . . violett,
durch Alkohol . . . . Trübung,

reducirt minimal, eine leise Ausscheidung von Kupferoxydul an der Wandung des Proberöhrchens, starke Biuretreaction.

Mit Salzsäure durch einige Minuten gekocht 0,3 pCt. Zucker.

Dünndarminhalt filtrirt. Das Filtrat ist sehr gallig gefärbt, schwach sauer. Mit Alkohol bildet sich ein reicher, weisser Niederschlag;

durch Jodkalium-Jodlösung schwach gelb gefärbt,
durch Reduction mit Fehling'scher Lösung 0,66 pCt. Zucker,
mit Salzsäure in der Röhre erhitzt . . . 0,87 „ „

Von dem Filtrate wurden 40 ccm mit 400 ccm absolutem Alkohol versetzt und vom Niederschlage abfiltrirt.

Das Filtrat giebt durch Reduction 0,52 pCt. Zucker,
mit Salzsäure erhitzt 0,45 „ „

III. Ein mit Kartoffelkuchen durch 7 Tage gefütterter Hund

wurde 7½ Stunden nach der letzten Fütterung mit 150 g Kuchen getödtet.

Im Magen viel Kartoffeln, sehr sauer. Spur einer Reduction, mit Salzsäure einige Minuten gekocht, 0,05 pCt. Zucker. Dünndarminhalt auf 140 ccm gebracht, filtrirt, das Filtrat giebt mit Alkohol einen reichen weissen Niederschlag,

mit Jodkalium-Jodlösung schwach gelb gefärbt,

durch Reduction mit Fehling'scher Lösung 1,08 pCt. Zucker,

mit Salzsäure in der Röhre erhitzt . . . 1,3 „ „

50 ccm des Filtrates mit 500 ccm absoluten Alkohols gefällt, filtrirt. Filtrat zum Trocknen eingedampft, gelöst, filtrirt.

Filtrat mit Fehling'scher Lösung . . . 1 pCt. Zucker

„ „ Salzsäure in der Röhre erhitzt 1 „ „

Pfortaderblut enthält . . . . . 0,210 „ „

„ mit Salzsäure erhitzt, enthält 0,210 „ „

IV. Hund durch 4 Tage mit Kartoffeln gefüttert, 12 Stunden nach der letzten Fütterung getödtet. Mageninhalt sehr sauer, Kartoffeln makroskopisch wenigstens nicht nachweisbar,

mit Jodkalium-Jodlösung Bordeauxfarbe,

mit Alkohol Trübung, mit Fehling'scher Lösung starke Biuretreaction, leiser Anflug von Kupferoxydul,

mit Salzsäure gekocht, ebenfalls nur schwache Reduction, Biuretreation.

Dünndarminhalt, mit Jodkalium-Jodlösung schwach gelb.

Das Filtrat mit Fehling'scher Lösung . . 0,4 pCt.

„ „ mit Salzsäure in der Röhre . . 0,5 „

Von dem Filtrate 50 ccm mit 500 ccm absolutem Alkohol gefällt, das

Filtrat mit Fehling'scher Lösung . 0,2 pCt. Zucker

„ mit Säure in der Röhre . . 0,17 „ „

Pfortaderblut enthält . . . . . 0,102 „ „

„ mit Säure in der Röhre 0,130 „ „

Die ganz genau neutralisirte, der Röhre entnommene Flüssigkeit entfärbte die Fehling'sche Lösung, ohne dass eine Ausscheidung erfolgte. Der Schlusspunkt der Reaction war nicht ganz genau zu präcisiren und nur durch das Mittel aus einigen Versuchen annähernd festzustellen.

V. Ein Hund wurde einige Tage mit Reis gefüttert, vier Stunden nach der letzten Fütterung getödtet, der Mageninhalt war mässig sauer. Mit Fehling'scher Lösung energische Biuretreaction mit

einer Spur von Reduction. Mit Salzsäure einige Minuten gekocht, ist die Reduction eine wesentlich stärkere.

Dünndarminhalt mit Fehling'scher Lösung 1,04 pCt. Zucker
„ mit Salzsäure in der Röhre 1,8 „ „

50 ccm durch 500 ccm absoluten Alkohol gefällt, filtrirt.

Das Filtrat enthält . . 1 pCt. Zucker
mit Salzsäure erhitzt . . 0,95 „ „

Durch die Versuche von Ellenberger und Hofmeister veranlasst, habe ich den Mageninhalt mehrerer mit Stärke gefütterter Hunde 2—2½ Stunden nach der Fütterung geprüft. Ich fand im Mageninhalte in drei Versuchen 0,3—0,4 g und in einem Versuche 0,92 g Zucker. Ich hatte den Zucker im alkoholischen Extracte bestimmt, welcher dadurch gewonnen wurde, dass ich einen Theil des filtrirten Mageninhaltes mit der zehnfachen Menge absoluten Alkohols versetzte, den Alkohol abdampfte und den Rückstand in Wasser löste. Um über die Natur des Zuckers Aufschluss zu erhalten, wurde eine gemessene Menge der Lösung, mit Säure versetzt, in der zugeschmolzenen Röhre durch 8—10 Stunden erhitzt. Die erhaltene Zuckermenge war stets beträchtlich grösser, als die aus der ursprünglichen Lösung erhaltene. So wurden in einem Versuche statt 0,92 g 0,125 g Zucker erhalten, in einem zweiten Versuche statt 0,42 g 0,61, in einem dritten statt 0,290 g 0,533 gefunden.

Diese Versuche ergeben:

a) bei Fütterung mit Kohlehydraten (Stärkemehlkuchen, Kartoffeln und Reis) werden im Mageninhalte Erythrodextrin und Zucker gefunden. In den ersten Stunden nach der Fütterung ist der Zuckergehalt nicht unbeträchtlich. 6—8 Stunden nach der Fütterung sinkt er auf Spuren. Ueber die Natur des Zuckers ist kein sicheres Urtheil abzugeben. Der Umstand, dass durch Erhitzen mit Säure ein Zuckerplus gegeben wurde, könnte so gedeutet werden, dass der gebildete Zucker ein solcher mit niederem Reductionsvermögen sei, doch ist auch denkbar, dass durch den Alkohol nicht alles Dextrin gefällt wurde und dass dieses durch Erhitzen mit Säure in Zucker umgewandelt wurde.

Ausgedehnte Untersuchungen mit zuckerreichem Mageninhalt müssen diese Frage entscheiden.

b) Der Dünndarm enthält Dextrin. Es geht dies daraus hervor, dass der mit Säure erhitzte Dünndarminhalt einen grösseren Zuckergehalt ergiebt. Der Dextringehalt ist in seinem Verhältnisse zum Zuckergehalte verschieden; er ist bei der Stärkefütterung nahezu Null, bei der Kartoffelfütterung beträgt er $^1/_5$ bis $^1/_3$ des Zuckergehaltes, bei der Reisfütterung finden wir nahezu ebenso viel Dextrin als Zucker im Dünndarm. Es hängt dies wahrscheinlich mit dem Verdauungsstadium zusammen, in welchem die Untersuchung ausgeführt wird. Das Dextrin ist, da es durch Jodkalium-Jodlösung nicht gefärbt wird, zweifellos Arhroodextrin, wie dies gleichfalls bereits Brücke angegeben hat.

c) Das wichtigste Ergebniss dieser Versuche ist, dass der im Dünndarm gefundene Zucker Traubenzucker ist. Bei allen unseren Versuchen enthält nach Fällung des Dextrins durch absoluten Alkohol das Filtrat eine Zuckerart, deren Reductionsvermögen durch Erhitzen mit Salzsäure in der geschlossenen Röhre nicht erhöht wird. Der Zuckergehalt ist vor und nach der Erhitzung mit Säure derselbe, oder er ist in einigen Versuchen, wie in Versuch II., IV. und V., selbst um ein Geringes vermindert, eine Verminderung, die noch der Fehlergrenze sehr nahe steht.

Wie die Umwandlung der Stärke in Dextrose zu Stande kommt, auf welchem Wege, durch welche Agentien, bleibt späteren Forschungen vorbehalten. Sollte die Stärke zuerst in Maltose umgewandelt worden und diese durch den Einfluss des Dünndarmsecretes in Dextrose übergeführt worden sein? H. T. Brown und J. Heron[1]) haben, wie bereits erwähnt, nach dieser Richtung interessante Versuche mitgetheilt. Sie haben Stärke mit Pancreasinfus digerirt und fanden bei lange fort-

[1]) l. c.

gesetzter Digestion auf 55,5 Theile Maltose 32,7 Dextrose, ferner haben sie Maltose mit Pancreasinfus digerirt und nach 16 Stunden hatten sich 16,2 pCt. Dextrose gebildet. Weit stärkere Wirkungen fanden sie, wenn sie Dünndarmstücke auf Stärkekleister einwirken liessen und am energischesten war die Wirkung auf Lösung von Maltose; als nämlich 100 ccm 3proc. Maltoselösung mit 5 g trockenen Darmes, der die Peyer'schen Drüsen enthielt, 16 Stunden bei 40° digerirt wurden, zeigte sich, dass eine vollständige Umwandlung der Maltose in Dextrose sich vollzogen hat. Wenn die Umwandlung im lebenden Körper in gleicher Weise von Statten ginge, müsste doch auch in einem oder dem andern Versuche, bei noch nicht abgeschlossenem Umwandlungsprocesse, Maltose im Dünndarm angetroffen werden, was in unseren Versuchen nie der Fall war.

d) Ich habe in einzelnen Versuchen den Zuckergehalt des Pfortaderblutes direct und in der mit Salzsäure behandelten und in der Glasröhre durch 12 Stunden erhitzten aus dem Blute stammenden Flüssigkeit bestimmt. In zwei Versuchen war der Zuckergehalt genau derselbe und zwar im Versuch I und III, dagegen war im Versuche IV der Zuckergehalt des Pfortaderblutes 0,102 und mit Salzsäure erhitzt 0,130. Die Versuche, die freilich nicht zahlreich genug sind, würden also das Resultat ergeben, dass der Zucker des Pfortaderblutes Dextrose ist, dass ferner in einzelnen Versuchen im Blute Dextrin durch seine Umwandlung in Zucker nachzuweisen ist. Die negativen Befunde können nicht auf Abwesenheit von Dextrin mit Bestimmtheit gedeutet werden, da minimale Dextrinmengen bei der Umwandlung kaum durch unsere analytischen Behelfe nachzuweisen wären. Ein einziges positives Resultat ist darum sehr bedeutungsvoll, weil es die Möglichkeit einer solchen Resorption constatirt.

v. Mering[1]) theilt ebenfalls mit, dass das Pfortaderserum

[1]) v. Mering, Ueber die Abzugswege des Zuckers aus der Darmhöhle. Du Bois-Reymond's Arch. 1877.

durch zweistündiges Kochen mit 2proc. Schwefelsäure im Kochsalzbad ein bis zu 25 pCt. des ursprünglichen erhöhtes Reductionsvermögen zeigte und vermuthet, dass das Pfortaderblut Achroodextrin enthalten könne.

Bleile[1]) fand bei Dextrinfütterung einmal einen Zuckergehalt im Pfortaderblut von 0,375 pCt. Beim Kochen mit verdünnter Salzsäure steigerte sich das Zuckerprocent auf 0,500. In anderen Versuchen brachte das Kochen mit Säure keine Veränderung im Zuckergehalt hervor. Es bestätigt dies, dass Dextrin zuweilen ins Blut übergeht.

Es entsteht nun zunächst die Frage, welches die weiteren Schicksale der in Zucker umgewandelten Kohlehydrate sind. v. Mering und Bleile haben zur Lösung dieser Frage werthvolle Versuche gemacht.

v. Mering[2]) hat durch Versuche nachgewiesen, dass der Nahrungszucker nicht in den Chylus übergehe. Er sammelte aus dem Ductus thoracicus den Chylus, der innerhalb $4^1/_2$ Stunden nach Fütterung mit 100 g Traubenzucker und 100 g Stärke ausfloss, er erhielt 350 ccm Chylus mit 0,454 g Zucker, in einem zweiten Versuche bei Fütterung mit 150 g Traubenzucker betrug der in 3 Stunden nach der Fütterung gesammelte Chylus 150 ccm mit 0,131 g Zucker. Bei Fütterung mit Fleisch und nach 5tägigem Hunger wurde in dem Chylus derselbe Zuckergehalt nachgewiesen.

Bleile[3]) fütterte Hunde mit Rohrzucker und mit Dextrin und es enthielt das Pfortaderblut beträchtlich mehr Zucker als das in den Darm einströmende Blut. Der mittlere Ueberschuss des Zuckergehaltes im Pfortaderblut betrug 70 mg für 100 ccm. Bei dem mächtigen Blutstrom im Portalsystem kann in dieser Weise ein beträchtlicher Theil Zucker aus dem Darm rasch ent-

[1]) Bleile, Ueber den Zuckergehalt des Blutes. Du Bois-Reymond's Arch. 1879.

[2]) l. c

[3]) l. c.

führt werden. Ein Bruchtheil dieses Zuckers erscheint im arteriellen Systeme. Bleile untersuchte Carotisblut unmittelbar vor Fütterung mit Dextrin und innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Fütterung und fand, dass während der ersten 2—3 Stunden der Zuckergehalt anstieg, dann aber stehen blieb, wiewohl sich in den Eingeweiden noch reichliche Zuckermengen vorfanden, die von dort stetig resorbirt wurden. Er fand ferner, dass die Vermehrung des Zuckergehaltes im arteriellen Blute ganz verschwindend klein sei gegenüber der grossen Zuckermenge, die in derselben Zeit im Verdauungstracte verschwunden war. Während z. B. in einem Versuche innerhalb $4^1/_2$ Stunden 82 g Traubenzucker aus den Eingeweiden verschwunden war, betrug der Zuwachs im arteriellen System kaum $^1/_2$ g. Es ist denkbar, dass ein Bruchtheil des Zuckers im Magen und Darm in Milchsäure umgewandelt wird. Die Versuche der verschiedenen Beobachter geben ganz entgegengesetzte Resultate, aber selbst jene Beobachter, welchen es gelang, im Darm Milchsäure nachzuweisen, fanden doch nur geringe Mengen. Der Zucker muss also auf dem Wege vom Darme zum Herzen in anderer Weise festgehalten werden und Bleile kommt auch zu dem Schlusse, dass der grösste Theil des von der Pfortader weggeführten Zuckers in der Leber in irgend einer Form zurückgehalten sein müsse.

Ich habe meine Fütterungsversuche nicht blos mit Rohrzucker und Dextrin, sondern auch mit Kartoffeln und Reis angestellt, also mit jenem Materiale, welches unter den kohlehydrathaltigen Nahrungsmitteln von grösster Bedeutung ist. Ich fand wie Bleile, dass bei Zuckerfütterung und bei Dextrinfütterung das Pfortaderblut wesentlich zuckerreicher sei als das Carotisblut. Die nachstehenden Ziffern werden dies am besten illustriren.

Zucker- und Dextrinfütterung.

Stunden zwischen Versuch u. letzte Fütterung.	Zuckergehalt in Procenten.	
	Carotisblut.	Pfortaderblut.
3	0,162	0,264
$2^1/_2$	0,185	0,320
3	0,128	0,192
Dextrinfütterung.		
4	0,280	0,258
Zuckerfütterung.		
2	0,156	0,200
2	0,180	0,250

Ganz anders verhält es sich dagegen bei Stärkefütterung, resp. Fütterung mit Kartoffeln und Reis. Das Pfortaderblut ist bei dieser Fütterung gar nicht oder nur sehr unbedeutend zuckerreicher als das Carotisblut. Die Ursache liegt darin, dass bei Stärkefütterung die Verdauung eine sehr langsame ist; ich habe oft noch 19—22 Stunden nach der Fütterung Speisereste in beträchtlicher Menge im Magen gefunden. Die Zuckerumwandlung ist also eine sehr langsame und der Zucker wird nur sehr allmählich vom Pfortaderblut aufgenommen, die Zuckerzufuhr vertheilt sich auf eine sehr lange Zeit, also auf eine sehr grosse Blutmenge und kann darum quantitativ kaum zur Erscheinung kommen. Bei Dextrin- und Zuckerfütterung dagegen ist die Verdauung, resp. die Resorption eine sehr rasche. Das Pfortaderblut kommt, mit Zucker reich befrachtet, aus dem Darm, und diese reiche Befrachtung findet in der Ziffer Ausdruck, durch welche der Zuckergehalt des Pfortaderblutes den des Arterienblutes übertrifft. Diese übergrosse Befrachtung des Pfortaderblutes mit Zucker ist auch Ursache, dass derselbe nicht in seiner Totalität in der Leber zurückgehalten werden kann

und, wenn auch zum kleinen Theil, im arteriellen Blut wiedererscheint. Es geschieht auch, wie ich es bei Rohrzuckerfütterungen gesehen habe, dass in Folge zu reicher Zufuhr von Rohrzucker ein Bruchtheil desselben im Harn wiedererscheint, was bei langsamer Verfütterung niemals stattfindet. Da der vom Darme aufgenommene Zucker im arteriellen Blute entweder gar nicht oder doch nur zum kleinsten Theil, wie bei Rohrzucker- und Dextrinfütterung, erscheint, so liegt es nahe, anzunehmen, dass derselbe in der Leber zurückgehalten werde. Unzählige Versuche von den verschiedensten Forschern, wie Tscherinoff, Weiss, Dock, Luchsinger u A., lehren, dass bei Fütterung mit Kohlehydraten Glycogen in grosser Menge in der Leber gebildet wird. Ich habe dies in meinen Fütterungsversuchen gleichfalls bestätigt gefunden. Bei Fütterung mit Reis fand ich 8—10 pCt. Glycogen in der Leber, bei Fütterung mit Zucker und Dextrin 11—13 pCt. Es ist also mehr als wahrscheinlich, dass der Nahrungszucker in Form von Glycogen zurückgehalten wird. Da aber die Menge des nach reicher Fütterung mit Kohlehydraten in der Leber gefundenen Glycogens noch weit hinter der vom Darm aufgenommenen Zuckermenge zurückbleibt, muss man annehmen, dass das Glycogen in dem Maasse, als es sich bildet, theilweise weitertransportirt oder theilweise in anderer Art umgewandelt wird. Es ist denkbar, dass das Muskelglycogen jenem in der Leber gebildetem entstammt, es ist aber auch im höchsten Grade wahrscheinlich, dass Fettbildung zu Leberglycogen in inniger Beziehung steht; doch sind dies bis jetzt nur Hypothesen und muss erst weitere Forschung dieselben unzweifelhaft feststellen.

IV. Vorlesung.

Zuckerbildung in der Leber. Geschichte derselben. Die Arbeiten von Bernard, Pavy, Schiff, Ritter u. A. Tieffenbach's Versuche.

Wir folgten bis jetzt der Wanderung, welche der von aussen eingeführte Zucker oder die in Zucker umwandelbaren Kohlehydrate im Körper zurücklegen. Es schien ausgeschlossen, dass im Thierkörper auch Zucker vorkommen könne, der nicht von aussen eingeführt sei.

Cl. Bernard hatte sich die Aufgabe gestellt, jenen eingeführten, im Darmcanale resorbirten Zucker auf seinem Wege durch die Blutbahn zu verfolgen, und war zu dem Schlusse gekommen, dass derselbe in den Lungen zerstört resp. verbrannt werde, weil er nicht im Stande war, Zucker im arteriellen System zu finden, während er denselben auf der bis in die Lungen führenden Blutbahn nachweisen konnte. Zur Controlle wollte er jetzt einen Versuch machen an einem nur mit Fleisch gefütterten Thiere, und zu seinem Erstaunen fand er, dass auch in dem aus dem rechten Herzen dieses Thieres entnommenen Blut Zucker nachgewiesen werden konnte, Dieser zu ganz anderen Zwecken angestellte Versuch war die Grundlage für Bernard's Entdeckung, dass der Thierkörper selbst im Stande sei, Zucker zu bilden. Die Bildungsstätte dieses Zuckers ist die Leber. Bernard untersuchte die Lebern fast aller Thierklassen, darunter auch von 5 Menschen, die hingerichtet waren. Ausnahmslos fand er in denselben eine sehr beträchtliche Menge

Zucker. Der Zucker wurde sowohl durch Titriren mit Bareswilscher Kupferlösung als auch durch Gährung bestimmt, und Bernard zeigte oft in seinen Vorlesungen ein Fläschchen, in welchem ungefähr 3 g Alkohol sich befanden, die aus der Vergährung des Decoctes einer Menschenleber gewonnen waren. Biot hat den Zuckergehalt des durch Kohle filtrirten Leberdecocts auch durch Polarisation bestimmt. Zur Controlle wurden die verschiedensten Körperorgane untersucht und in keinem derselben Zucker gefunden. Um nachzuweisen, dass der Leberzucker nicht von aussen komme, hat Bernard zunächst eine Reihe Thiere, speciell Hunde, durch 6—8 Monate ausschliesslich mit Fleisch gefüttert, sie dann getödtet und in ihren Lebern einen reichen Zuckergehalt (1,9 g) ermittelt. Den wichtigsten Beweis dafür, dass die Leber die Bildungsstätte des Zuckers sei, fand er darin, dass er das Blut, das in die Leber tritt, wie das, das aus der Leber tritt, auf den Zuckergehalt untersuchte Er that dies, indem er ein Thier durch einen Genickstich tödtete, sehr rasch einen Einschnitt längs der Linea alba machte, den Hilus der Pfortader unterband und durch einen Einstich das Blut der Pfortader sammelte. Darauf wurde der im Brustraum gelegene Theil der unteren Hohlvene zwischen zwei Ligaturen eingeschlossen und derselben Blut entnommen. In dem aus der Pfortader gesammelten Blut fand sich nicht eine Spur Zucker, während in dem aus der Hohlvene gesammelten Blute sowohl durch Reduction wie durch Gährung Zucker nachzuweisen war.

Lehmann[1]) hat fast gleichzeitig und in ganz gleicher Weise wie Bernard dasselbe Experiment an drei frisch getödteten Pferden ausgeführt und dasselbe Resultat gehabt. Das zur Leber fliessende Pfortaderblut enthielt nur Spuren Zucker; bei einem Pferde war die quantitative Bestimmung gar nicht ausführbar, die zwei anderen Analysen ergaben: 0,055 pCt. und

---

[1]) Lehmann, Bericht der Gesellschaft der Wissenschaft zu Leipzig. 1850. III. Band.

0,0052 pCt. Zucker, während das Lebervenenblut zuckerreich gefunden wurde; der feste Rückstand enthielt 0,635 pCt., 0,776 pCt. und 0,893 pCt. Zucker.

Eine andere wichtige Beobachtung, die Bernard machte, war die, dass die zuckerhaltige Leber, welche durch einen in die Pfortader eingeleiteten Wasserstrahl so lange ausgespült wurde, bis aller Zucker verschwunden war, nach längerem Liegen abermals zuckerhaltig wurde. Auf Grundlage dieser Versuche und Beobachtungen glaubte Bernard aussprechen zu dürfen, dass die Zuckerbildung ein physiologischer Process sei und dass die Leber das Organ sei, welches mit dieser Function betraut ist.

Im Jahre 1857 gelang es Bernard und Hensen, das Material in der Leber nachzuweisen und zu isoliren, aus welchem der Zucker gebildet wird. Dasselbe wurde in folgender Weise gewonnen: Die Leber des frisch getödteten Thieres wurde rasch für einige Minuten in siedendes Wasser eingetragen, dann in einem Mörser fein zerrieben und mit angesäuertem Wasser ein Decoct gemacht. Das Filtrat dieses Decocts wurde mit der fünf- oder sechsfachen Alkoholmenge versetzt; es scheidet sich eine weisse, rasch zu Boden fallende Masse aus, die durch Kochen mit Kali noch von anhaftenden organischen Substanzen gereinigt werden muss. Dieses weisse Präcipitat ist dem Stärkemehl und Dextrin analog; durch Kochen mit Mineralsäuren, durch Speichel, Pankreassaft, Blutserum und kaltes, wässeriges Leberextract wird dasselbe in Zucker übergeführt. Aus diesem Material bildet die Leber — nach Bernard's Ansicht — den Zucker; dasselbe ist das Substrat für die glycogene Function der Leber und darum hat Bernard dasselbe Glycogen genannt.

Der aus der Leber stammende Zucker wird nach Bernard in's Blut übergeführt, gelangt durch die untere Hohlvene in's Herz und von dort in die Lungen; in den Lungen wird der Zucker verbrannt, und das in's Herz zurückfliessende arterielle Blut ist fast zuckerfrei. Eine vergleichende Analyse der ver-

schiedenen Blutarten erwies, dass das Blut der unteren Hohlvene wie das des rechten Herzens zuckerreich sei, während das Arterienblut nur Spuren Zucker enthalte.

Die Beobachtungen von Bernard wurden von vielen anderen Forschern, wie Poggiale, Leconte, Schiff, Chauveau u. A. bestätigt. Alle Gegner, wie Figuier u. A., die den Zucker als von aussen eingeführt erklären wollten, waren widerlegt, eine Commission der Akademie hatte den Fundamentalversuch Bernard's wiederholt und hatte in voller Uebereinstimmung mit Bernard das Pfortaderblut zuckerfrei und das Lebervenenblut zuckerhaltig gefunden. Bernard's Beobachtungen waren anerkannt und es schien nun zweifellos festgestellt, dass die Zuckerbildung ein normaler Lebensvorgang sei. Pavy[1]), der ebenfalls ein eifriger Anhänger der Bernard'schen Theorie war, hatte zum Behufe eines Versuches über die vermeintliche Zuckerzerstörung in der Lunge mittelst Katheters Blut aus dem rechten Herzen eines lebenden Thieres gewonnen, und als er dasselbe auf seinen Zuckergehalt prüfte, fand er, dass es bloss Spuren von Zucker enthalte, während er sonst in dem Blute, das er, wie Bernard, aus dem rechten Herzen getödteter Thiere gewann, einen reichen Zuckergehalt nachweisen konnte. Nachdem er diese Erfahrung durch wiederholte Versuche bestätigt fand, kam er zuerst auf den Gedanken, dass die Umwandlung des sogenannten Glycogens in Zucker nicht während des Lebens stattfinde, dass diese Umwandlung ein post mortem stattfindender Vorgang sei. Um dieses zu beweisen, musste die Leber unmittelbar nach Tödtung des Thieres in einen Zustand versetzt werden, der jeder nachträglichen Zuckerbildung Einhalt thut.

Wenn man eine organische Substanz unter den Gefrierpunkt erkaltet, wird dadurch jeder in derselben vor sich gehende Pro-

---

[1]) Pavy, On the alleged sugar forming function of the liver. London 1861.

cess suspendirt, durch Siedehitze wird jedes Ferment zerstört; die Einflüsse der höheren wie der niederen Temperatur mussten also jeder Umwandlung von Glycogen Schranken setzen und gleichsam den Zustand des Lebens fixiren. Diese Erfahrungen wurden benutzt, um die Leber in dem Zustande, in welchem sie während des Lebens sich befand, der Untersuchung zugänglich zu machen. Durch den Genickstich wird ein Thier getödtet, mit der grössten Raschheit die Unterleibshöhle geöffnet, ein Stück der Leber rasch abgeschnitten und in eine bereit gehaltene Kältemischung eingetaucht. Die gefrorene Leberpartie wird dann in kleine Stücke geschnitten, diese im Mörser zerrieben und die Pulpa in siedendes Wasser eingetragen, das milchige Decoct wird filtrirt und auf Zucker geprüft. Man erhält keine oder nur eine minimale Zuckerreaction, wenn der Vorgang sorgfältig ausgeführt wurde. Dasselbe Resultat erlangt man, wenn ein Stück der Leber eines in vorher beschriebener Weise behandelten Thieres in siedendes Wasser getaucht wird und in demselben zwei Minuten siedet. Das in der früher angegebenen Weise bereitete Leberdecoct enthält nur Spuren von Zucker. Ich hatte Gelegenheit, die beschriebenen Versuche zu sehen. Pavy führte dieselben vor meinen Augen an zwei Kaninchen aus. Die filtrirten Leberdecocte, welche aus dem in Eis getauchten und aus dem in siedendes Wasser eingetragenen Leberstücke bereitet waren, wurden mittelst Kupferlösung auf Zucker geprüft; es fand in beiden Fällen eine ganz minimale Reduction statt. Als das etwa eine halbe Stunde im Leibe zurückgebliebene Leberstück extrahirt und das Extract auf Zucker geprüft wurde, erhielt man einen reichen Niederschlag von Kupferoxydul.

Meissner und Ritter haben die eben genannten Versuche Pavy's wiederholt und gleichfalls constatirt, dass die frische Leber keinen Zucker enthalte; Ritter[1]) hat einen Versuch mit

[1]) Ritter, Ueber d. Amylum und den Zucker der Leber. Zeitschr. f. rat. Med. Bd. II.

der Leber lebender Thiere angestellt. Einem Kaninchen wurde der Bauch rasch mit einem grossen Schnitte geöffnet, ein Stück Leber abgeschnitten und dasselbe möglichst rasch in bereit stehendes, siedendes Wasser eingetragen. Das aus dieser Leber gewonnene Decoct enthielt keine Spur von Zucker. Gerade diese kleine Differenz, welche in den Ergebnissen dieser Versuche gegenüber von jenen Pavy's besteht, sollte bestätigen, dass die Zuckerbildung ein postmortaler Vorgang sei; der kleine Zeitraum, welcher in Pavy's Versuchen zwischen Tödtung des Thieres und Oeffnung des Bauches verstrich, genügte, um eine Spur Zucker zu bilden, und diese fand sich im Decocte wieder. Ritter nahm wenige Minuten nach dem Tode des Thieres ein dem ersten Stücke nahezu gleich grosses Leberstück, machte aus demselben ein Extract; dasselbe reducirte schon ganz deutlich Kupferoxydul, und die folgenden Stücke, die in kleinen Zwischenräumen extrahirt wurden, zeigten einen um so grösseren Zuckerreichthum, je später nach dem Tode des Thieres sie bereitet wurden.

Schiff[1]) hat die Versuche Pavy's an Hunden, an Katzen, an Kaninchen und Hasen angestellt. Die im Momente der Tödtung von einem Gehülfen in siedendes Wasser oder in Eis eingetragene Leber blieb zuckerfrei. In einer zweiten Reihe von Versuchen suchte er die Leber unter den dem Leben ähnlichen Bedingungen zu prüfen. Da er nicht an lebenden Thieren experimentiren wollte, hat er eine andere Methode versucht. Er tödtete Thiere, indem er ihnen etwas Curare unter die Haut einbrachte. Im Momente, wo die Thiere zu schwanken anfingen, leitete er rasch künstliche Respiration ein. Durch Vorversuche überzeugte er sich, dass die Curarevergiftung, wenn rechtzeitig künstliche Respiration eingeleitet wurde, keine Glycosurie verursache. Den so behandelten Thieren wurden in verschiedenen

[1]) Schiff, Nouvelles recherches sur la Glycogénie. Journ. de l'Anat. et de Physiol. 1886.

Zeiträumen Leberstücke ausgeschnitten und das Extract derselben auf Zucker geprüft. Er konnte niemals eine Spur Zucker finden. So wie aber die künstliche Respiration unterbrochen wurde, enthielt das zunächst ausgeschnittene Leberstück reichlich Zucker.

Ritter hat ferner, um das aus der Leber stammende Blut auf Zuckergehalt zu prüfen, Blut aus dem rechten Ventrikel des lebenden Thieres mittelst elastischen Katheters entnommen und zur Vergleichung Blut aus einer Arterie oder Vene des Beines genommen. Das Ergebniss des mehrere Male wiederholten Versuches war, dass das Blut des rechten Herzens ebenso wie das arterielle Blut kleine Mengen Zuckers enthalte, dass aber das Blut des rechten Herzens durchaus nicht durch einen grösseren Zuckergehalt vor anderen Blutarten ausgezeichnet sei.

Pavy hat diese minimalen Zuckermengen, welche das aus dem rechten Ventrikel entnommene Blut enthält, bestimmt; er fand in drei Versuchen: 0,0047 pCt., 0,0058 pCt., 0,0073 pCt. Nach dem Tode enthielt das Herzblut zwischen 0,7 pCt. bis 0,9 pCt. Pavy machte die Erfahrung, dass das mittelst Katheters entzogene Blut zuckerreicher werde, wenn das Thier während der Operation unruhig ist, Widerstand leistet, starke Muskelbewegung macht, oder wenn das Athmen beengt wird. Er meint, nach dem Grade der Ruhe, welche das Thier bei der Operation beobachtet, schon im vorhinein zu wissen, wie gross der Zuckergehalt des extrahirten Blutes sein werde.

M'Donell[1]) hat gleichfalls Pavy's Versuche sowohl in Bezug auf's Blut, wie in Bezug auf die Leber mit manchen Varianten wiederholt. Er behauptet, es sei ihm durch grosse Uebung gelungen, lebenden Thieren Blut mittelst Katheters aus dem rechten Herzen zu entziehen, ohne dass die Thiere grösseren Widerstand leisteten. Innerhalb zwei Minuten gewann er 2 bis 3 Unzen Blut; zwölf Experimente, die er an Hunden ausführte,

[1]) M'Donell, Observations on the function of the liver. Dublin 1865.

die durch mehrere Wochen vor der Operation ausschliesslich mit Fleisch gefüttert waren, gaben folgende Resultate: Das Blut von sieben Hunden enthielt keine Spur von Zucker, das von fünf Hunden gab eine sehr schwache Reaction; es waren Zuckerspuren vorhanden. M'Donell glaubt, dass diese Zuckerspuren nur auf Rechnung des fast unvermeidlichen Kampfes der Thiere zu setzen sind. Die Versuche mit der Leber frisch getödteter Thiere wurden ganz nach Pavy's Methode ausgeführt. Die Leberstücke, die unmittelbar in siedendes Wasser oder Eis eingetragen wurden, enthielten Zuckerspuren, während gleich grosse Stücke, die 20 Minuten nach dem Tode extrahirt wurden, 12,5 und 3,5 Gran Zucker enthielten. M'Donell hat, um noch in anderer Weise den Zusand des Lebens in der Leber gleichsam festzuhalten, ein Stachelschwein langsam zum Erfrieren gebracht; die Leber des erfrorenen Thieres war vollständig zuckerfrei.

Um die mit dem Tode so rasch eintretende chemische Veränderung in der Leber begreiflich zu machen, hat Pavy auf die Gerinnung des Blutes als auf einen der postmortalen Zuckerbildung analogen Vorgang hingewiesen. Die Ursache dieser mit dem Tode eintretenden Umwandlung des Leberamylums oder der amyloiden Lebersubstanz (so nennt Pavy das von Bernard als Glycogen bezeichnete Leberproduct) sei ebenso wenig aufgeklärt, wie die Ursache der Blutgerinnung.

Die Ansichten über die Ursachen dieser Umwandlung des Leberamylums in Zucker gehen weit auseinander und werden von den verschiedenen Forschern durch die widersprechendsten Beobachtungen gestützt.

Einige Forscher, und unter ihnen Pavy, glauben, dass das Blut als solches durch seine Berührung mit dem Glycogen dieses in Zucker umzuwandeln im Stande sei. Während des Lebens sind Blut und Glycogen räumlich getrennt, und wegen der geringen Diffusionsfähigkeit des Leberamylums könne allenfalls eine Spur von Amylum in das circulirende Blut diffundiren, und diese Spur werde auch wirklich in Zucker umgewandelt. Pavy

stützte diese Ansicht dadurch, dass er Leberamylum in's Blut injicirte; es trat nach seiner Beobachtung starker Zuckergehalt des Blutes und des Harnes auf.

Tieffenbach fand gleichfalls, wenn er Glycogen in's Blut injicirte, schon nach 2 Minuten den Zuckergehalt vermehrt. Ritter und Schiff haben dieses Experiment wiederholt und haben negative Resultate erlangt.

Tiegl[1]) glaubt auf Grundlage zahlreicher Experimente gleichfalls dem Blute die saccharificirende Wirkung zuschreiben zu müssen, und zwar werden Amylum und Glycogen dann durch das Blut in Zucker umgewandelt, wenn in dem Blute durch irgend eine Veranlassung die rothen Blutkörperchen zerstört werden. Ein directes Ferment konnte Tiegl nicht aus der Leber extrahiren.

Im Gegensatze zu den genannten Forschern glaubten Bernard, Hensen und v. Wittich, dass die Leber ein Ferment enthalte, welches die Umwandlung von Glycogen in Zucker bewirke. v. Wittich glaubte dieses Ferment aus Lebern, die durch Auswaschen vollständig blutfrei gemacht wurden, dargestellt zu haben. Dass diese Annahme irrig war und dass mittelst des Glycerins nur ein allen Eiweissgeweben zukommendes, sehr geringe Wirkungen übendes diastatisches Ferment extrahirt wurde, habe ich in einer früheren Vorlesung ausführlich besprochen.

Im Jahre 1877 hat Bernard in einer der Académie mitgetheilten Arbeit[2]) alle Einwendungen gegen die physiologische Zuckerbildung in der Leber zu widerlegen gesucht. Bernard's neue Experimente wurden an lebenden Thieren, an Hunden und Kaninchen, ausgeführt. Es wurde dem lebenden Thiere durch einen Einschnitt in die Linea alba der Bauch weit geöffnet, die Leber hervorgezogen und, nachdem ein Lappen an

[1]) Tiegl, Ueber die Fermentwirkung des Blutes. Pflüger's Arch. Bd. VI.

[2]) Cl. Bernard, Critique experimentale sur la fonction glycogénique du foie. Compt. rend. T. 84. 1877.

seiner Basis entweder durch eine Ligatur abgebunden oder durch eine Quetschpincette abgeklemmt war, wurde ein Stück dieses Lappens abgeschnitten und in siedendes Wasser geworfen, nach 20—30—60 Minuten wurden weitere Stücke der Leber dem lebenden Thiere ausgeschnitten und in gleicher Weise wie das erste Stück behandelt. Alle diese Stücke enthielten Zucker, und zwar die gleiche Menge, nämlich 0,23 bis 0,24 pCt. Hier konnte also von einer postmortalen Zuckerbildung keine Rede sein. Nach dem Tode dauert die Zuckerbildung fort, und die Anhäufung ist nur dadurch veranlasst, weil der gebildete Zucker nicht durch die Circulation fortgeschafft wird. Die Versuche der Gegner, wie Pavy, Meissner, Ritter etc., sind mit Irrthümern behaftet, sie haben den Zucker im Beginne nicht quantitativ bestimmt und haben auch Methoden angewendet, die es unmöglich machten, kleine Mengen zu bestimmen. Sie sahen, dass ein dem lebenden Thiere entnommenes Leberstück arm an Zucker sei und dass der Zuckergehalt in demselben rasch wachse; sie dachten also, der Zucker bilde sich in Folge der Abtrennung der Leber vom Organismus, entweder weil dann der Nerveneinfluss aufgehört habe, oder weil in diesem Momente ein postmortales Ferment in Wirksamkeit getreten sei.

Aber das Gegentheil ist wahr, die Zuckerbildung ist eine physiologische Function; sie inhärirt dem Lebergewebe und dauert nach dem Tode noch eine Zeit lang fort, ebenso wie dem Magen seine Verdauungsfähigkeit und den Muskeln ihre Contractionsfähigkeit auch nach dem Tode noch einige Zeit erhalten bleiben. In einer Anmerkung fügt Berard hinzu, „das Lebergewebe fährt fort, Zucker zu bilden während eines Zeitabschnittes, der zur Glycogenmasse im Verhältnisse steht."

In einer weiteren Abhandlung[1]) bespricht er den Mechanismus der Zuckerbildung. Er hält an der 22 Jahre vorher

---

[1]) Cl. Bernard, Critique experimentale sur le mécanisme de la formation du sucre dans le foie. Compt. rend. Sept. 1877. T. 85.

entwickelten Ansicht fest, dass der Zucker aus der von ihm entdeckten, in der Leber gebildeten, dem Amylum verwandten Substanz entstehe. Das Glycogen wird durch den Einfluss eines diastatischen Fermentes in Glycose umgewandelt, ebenso wie die Stärke in der keimenden Pflanze durch die Diastase in Zucker umgewandelt wird. Bernard hat nach v. Wittich's Methode das Leberferment isolirt, indem er die von der Pfortader ausgewaschene und von Zucker und Glycogen befreite (!) Leber mit Glycerin extrahirte. Er sagt selbst, dass es schwer sei, das Ferment zu isoliren, weil Ferment und Glycogen im selben Medium löslich und durch gleiche Mittel präcipitirt werden, und er fügt hinzu, dass der durch Alkohol aus dem Glycerinextract präcipitirte Niederschlag die diastatische Wirkung in geringerem Grade besitze, als das Glycerinextract selbst. „In der Leber findet sich Zucker, Glycogen und Ferment. In der todten Leber dauert die Zuckerbildung fort auf Kosten des Glycogens, es besteht ein Verhältniss (une correlation proportionelle) zwischen diesen zwei Substanzen im Lebergewebe, und in dem Maasse, als der Zucker wächst, nimmt das Glycogen ab." Durch Eintauchen in kochendes Wasser oder Eis wird die Zuckerbildung aufgehalten, weil im ersten Falle das Ferment coagulirt und im zweiten seine diastatische Fähigkeit gebunden wird.

Die Zuckerbildung in der Leber, so schliesst Bernard, ist das Product eines doppelten Mechanismus, der erste ist die Stärkebildung in der Leber, der zweite die Umwandlung dieser Stärke in Zucker. Das Wie der Stärkebildung ist uns nicht bekannt, dagegen ist der Umwandlungsprocess der Stärke in Zucker vollkommen gekannt, und ist diese Zuckerbildung im Pflanzen- wie im Thierreiche vollkommen identisch sowohl in Bezug auf das umgewandelte Material, wie auf das die Umwandlung bewirkende Ferment.

Ich habe Bernard's Ansichten ausführlich entwickelt und es oft mit seinen eigenen Worten gethan; es wird dadurch klar werden, dass alles von Bernard experimentell Bewiesene

eine unerschütterliche Basis für unsere Vorstellungen über Zuckerbildung in der Leber zu bilden vermag, dass dagegen Manches, was er aus Analogie als unzweifelhaft erwiesen voraussetzte, durch das Experiment nicht vollständig bestätigt wurde.

Dalton[1]) hat ebenfalls den Zuckergehalt der Leber des lebenden Thieres zu bestimmen gesucht und es ist ihm gelungen, nachzuweisen, dass die lebende Leber 0,2—0,4 pCt. Zucker enthalte.

Pavy[2]) kritisirt in einer neuern Arbeit Bernard's Versuche und wendet insbesondere gegen dieselben ein, dass Bernard zu wenig Wasser für seine Versuche angewendet habe, 60 g für 20 g Leber, dass durch dieses ungünstige Verhältniss zwischen Wasser und Leber letztere im Stande gewesen sei, das kochende Wasser abzukühlen, in Folge dessen sei das Ferment nicht zerstört worden und konnte im Gegentheil in der höheren Temperatur energischer auf die Umwandlung des Glycogens wirken.

Er stellte nun auch Versuche an lebenden Thieren an und erhielt 0,02—0,06 pCt. Zucker in der Leber. Diese Quantität sei minimal, und Pavy findet darin eine Bestätigung für seine frühere Annahme, dass die Leber im Leben keinen Zucker bilde. Nach seiner Ansicht ist die Leber kein Zucker producirendes Organ, sie assimilirt im Gegentheil den Zucker, der sonst in's Blut gelangen und mit dem Urin ausgeschieden würde. Die Spuren von Zucker, die in der lebenden Leber gefunden werden, sind aus der überaus leichten Umwandelbarkeit der amyloiden Substanz leicht erklärlich. Dieser gleichsam gegen den Willen der Leber gebildete Zucker geht in's Blut über und wird mit dem Harn ausgeschieden. Die Zuckerbildung in der Leber ist ein krankhafter Process nnd als dessen Folge er-

---

[1]) Dalton, Sugarformation in the liver. Transaction of the New-York Academy. 1871.

[2]) Pavy, On certain points connected with diabetes. Croonian lectures, 1878.

scheint der anomal gebildete Zucker im Harn -- es entsteht Diabetes.

Pavy hatte auch in seinen neueren Untersuchungen eine nicht unbeträchtliche Menge Zucker im Blute gefunden, aber da er im arteriellen wie im venösen Blute den gleichen Zuckergehalt gefunden hatte, schloss er daraus, dass eine Zuckerumsetzung im Körper nicht stattfindet und dass also dieser Zuckergehalt nicht das Product einer physiologischen Function sein könne.

Wer diese letzte Arbeit Pavy's vorurtheilsfrei liest, der muss erkennen, dass dieselbe in allem Thatsächlichen nur die Bestätigung bildet für die Ergebnisse, welche Bernard in seinen Versuchen an lebenden Thieren gefunden hat. Pavy findet wie Bernard Zucker in der lebenden Leber, er findet ferner Zucker im Blute aller Stromgebiete. Nur in Bezug auf die Quantität des gefundenen Zuckers differiren die beiden Forscher.

Es wäre nahe gelegen, dass Pavy durch diese Befunde am lebenden Thiere, an der Richtigkeit seiner Theorien, dass die Zuckerbildung in der Leber nur eine postmortale Erscheinung sei, irre geworden wäre, und dass er jetzt das experimentum crucis gemacht hätte, nämlich am lebenden Thiere den Zuckergehalt des in die Leber einströmenden und des aus der Leber ausströmenden Blutes zu bestimmen, er hat dies niemals versucht und begnügte sich, wie gesagt, aus der Gleichheit des Zuckergehaltes des arteriellen und venösen Blutes den Schluss zu ziehen, dass kein Zucker umgesetzt werde, also auch nicht durch stete Neubildung in die Circulation gelangen könne. Wir werden später noch darauf zurückkommen, wie wenig stichhaltig dieser Schluss ist.

Pavy hat seine Ansicht nicht geändert, aber was noch wunderbarer ist, seine Ansicht blieb unter den Physiologen, mindestens unter den deutschen Physiologen die herrschende. Wir begreifen es vollkommen, dass alle jene Forscher fest zu Pavy's Fahne schwören, denen es nicht gelungen war, Zucker

im Blute lebender Thiere nachzuweisen, wie M'Donnell, Meissner, Ritter, Schiff u. A. Unbegreiflich bleibt es, dass Pavy's Ansicht noch Geltung haben konnte, nachdem es durch unzählige Versuche über allen Zweifel festgestellt war, dass Zucker ein normaler und nicht unbeträchtlicher Blutbestandtheil ist, und seitdem es bei den jetzt ausgebildeten guten Methoden Jedem, der mit chemischen Arbeiten einigermassen vertraut ist, möglich wurde, einem Thiere oder einem sich nicht sträubenden Menschen durch eine kleine Venäsection 10—15 ccm Blut zu entnehmen und darin ausnahmslos Zucker nachzuweisen, und zwar in einer Menge, die dem Gehalte des Blutes an Faserstoff nicht wesentlich nachsteht. Die meisten Forscher, die an die Zuckerbildung in der Leber nicht glauben, schweigen über die Provenienz dieses Zuckers, andere erklären ihn als Nahrungszucker, oder doch als von dem Glycogen stammend, welches in der Leber und in den Muskeln deponirt ist. Aber sie vergessen, dass Zucker im Blute auch dann vorhanden ist, wenn ein Thier lange Zeit gehungert hat und wenn jede Spur Glycogen aus dem Körper verschwunden ist. Ich werde auf diesen Gegenstand noch ausführlich zurückkommen und ich werde dann Gelegenheit haben, auf die einzelnen Arbeiten jener Forscher einzugehen, die der Erkenntniss der Zuckerbildung in der Leber sehr nahe waren und die gegen die von ihnen selbst gefundenen Thatsachen angingen, weil sie unter dem Banne jener Vorstellung standen, dass die Zuckerbildung nur Leichenerscheinung sei, oder dass der Leberzucker, wie dies Bernard dachte, nur aus Glycogen entstehen könne. Nur auf eine Arbeit möchte ich hier hinweisen, welche Tieffenbach[1]) im Jahre 1869 veröffentlicht hat. In dieser unter Wittich's Leitung erschienenen Arbeit ist in zahlreichen, sehr ingeniösen Experimenten nachgewiesen, dass der Blutzucker im Körper umgesetzt wird und

[1]) Tieffenbach, Ueber die Existenz der glycogenen Function der Leber. Inaug.-Dissert. Königsberg 1869.

dass Pavy's Anschauung, dass die zufällig in's Blut gelangende Zuckerspur durch den Harn ausgeschieden werde, unbegründet sei. Eine zweite Reihe von Tieffenbach's Versuchen wendet sich gegen Schiff's Theorie, dass die Zuckerbildung nur die Folge eines sich durch Blutstagnation entwickelnden Fermentes sei und weist an der Hand von Thatsachen deren vollständige Haltlosigkeit nach. Doch alle diese Versuche wurden nicht beachtet. Directe Beweise für die glycogene Function der Leber hat Tieffenbach nicht erbracht und so verhallten seine Schlussfolgerungen wie eine Stimme in der Wüste.

V. Vorlesung.

Meine eigenen Versuche über Zuckerbildung in der Leber. Natur des Leberzuckers. Nachweis von Zucker in der lebenden Leber. Zuckerzunahme in der aus dem Thierkörper entfernten Leber. Nachweis, dass diese Zuckerbildung keine Leichenerscheinung. Versuche über den Zuckergehalt des Pfortader- und des Lebervenenblutes.

Ich selbst habe zu den eifrigsten Anhängern Pavy's gehört und zwar aus dem Grunde, weil seine Anschauung, dass die Zuckerbildung eine anormale Erscheinung sei, am besten zu den klinischen Erfahrungen zu passen schien. Der Umstand, dass schon kleine Mengen durch den Harn ausgeschiedenen Zuckers diabetische Symptome veranlassen, schien besser begreiflich, wenn angenommen wurde, dass Zucker überhaupt im gesunden Organismus gar nicht gebildet werde. Natürlich hatte ich keinen Augenblick gezweifelt, dass die Thatsachen, auf welche Pavy seine Anschauungen stützte, unzweifelhaft festgestellt seien, dass nämlich die Leber des lebenden Thieres keinen Zucker enthalte und dass im Blute kein oder nur Spuren Zucker vorkommen, und dass alle Gefässbezirke sich nach dieser Richtung gleich verhalten. Die früher erwähnten späteren Versuche von Bernard wurden an der lebenden Leber ausgeführt. Die Resultate derselben, wie die fast gleichzeitigen Beobachtungen von Dalton, dass die lebende Leber Zucker enthalte, hatten mich in meinem Glauben an die Richtigkeit von Pavy's Ansicht irre gemacht, und ich stellte mir daher die Aufgabe, selbstständige Forschungen über diese Frage anzustellen.

Die Arbeiten, die in ihren Anfängen in Gemeinschaft mit Dr. Kratschmer ausgeführt wurden, waren sehr ausgedehnt und wurden es immer mehr, da sich an jede gewonnene Thatsache neue Fragen, deren Beantwortung von Wichtigkeit war, knüpften. Ich will die wichtigsten Versuche hier mittheilen, damit Jeder von Ihnen in den Stand gesetzt werde, zu den naturgemäss daraus sich ergebenden Schlüssen selbstständig zu gelangen.

Die erste Arbeit hatte zur Aufgabe, die Natur des Leberzuckers kennen zu lernen. Es lag nahe, dass die Natur des Zuckers schon über die Art der Entstehung desselben einigen Aufschluss geben könnte. Wenn die Zuckerbildung eine postmortale und die Folge der Einwirkung des Leberferments auf das Leberglycogen war, dann müsste man erwarten, dass der gebildete Leberzucker jenem Zucker identisch sein werde, welcher aus dem Glycogen durch die Einwirkung der anderen diastatischen Fermente, Speichel, Pancreasextract etc. entsteht.

O. Nasse hatte schon früher auf Grund seiner Untersuchungen mitgetheilt, dass die todtenstarre Leber Traubenzucker enthalte. Musculus und Mering geben an, dass sie in der Leber nebst Traubenzucker auch Maltose nachgewiesen haben. Wir haben unsere Versuche[1]) in mehrfacher Weise angestellt und zwar:

1. Indem wir fein gehackte, frische Kalbsleber stark auspressten, den gewonnenen Saft dialysirten, das Dialysat zur Trockne eindampften und in dem alkoholischen Extracte den Zucker als Zuckerkali darstellten. Dieses Zuckerkali unterschied sich schon in seinem äusseren Aussehen von jenem, welches wir aus dem durch Fermente umgewandelten Glycogen gewonnen hatten. Es bildete gleich jenem, welches aus einer schwachen alkoholischen Traubenzuckerlösung durch Zusatz von alkoholischer Kalilösung gewonnen wird, einen zarten, firnissartigen Beleg auf

[1]) Seegen und Kratschmer, Die Natur des Leberzuckers. Pflüg. Arch. Bd. XXII.

dem Boden des Gefässes. Dieser firnissartige Beleg wurde, nachdem er über Schwefelsäure getrocknet war, in wenig Wasser gelöst, Drehung und Reduction bestimmt und der Zuckergehalt durch Gährung festgestellt. Alle drei Factoren stimmten genau für Traubenzucker; es war auch nicht die Spur eines anderen Zuckers mitvorhanden.

2. Wurde, nachdem wir uns durch Vorversuche überzeugt hatten, dass Maltose sehr rasch in's Dialysat übergehe, während es zum Uebergange bemerkenswerther Mengen Dextrin mehrerer Tage bedurfte, in einer Reihe von Versuchen das Dialysat des kalten Leberextracts direct untersucht, und zwar abermals durch Reduction, durch Gährung, durch Bestimmung der specifischen Drehung, und es wurde schliesslich noch ein Theil des Dialysats mit Salzsäure in der geschlossenen Röhre im Wasserbade erhitzt und dann in der Flüssigkeit der Röhre der Zuckergehalt bestimmt. Der Zuckergehalt der in der geschlossenen Röhre erhitzten Flüssigkeit war nie vergrössert, es war also weder Maltose noch Dextrin im Dialysat. Die Reduction gab, wenn das Reductionsvermögen des Traubenzuckers als Ausgangspunkt genommen wurde, stets denselben Zuckergehalt, der durch Gährung erhalten wurde und die specifische Drehung war zwischen 52 bis 54°. Es stimmten also die Resultate aller Versuchsmethoden für Traubenzucker, und es war dadurch zweifellos erwiesen, dass der Leberzucker ausschliesslich Traubenzucker sei.

Es war demnach nach dieser Erkenntniss die Vermuthung berechtigt, dass der Leberzucker nicht erst nach dem Tode und nicht durch Fermentwirkung entstanden sei. Die definitive Entscheidung konnte nur durch directe Versuche erzielt werden.

Die nächste Aufgabe war daher die, zu untersuchen, ob die dem lebenden Thiere excidirte Leber Zucker enthalte oder nicht. Unsere Versuche[1]) wurden an Hunden, Kaninchen und

[1]) Seegen und Kratschmer, Ueber Zuckerbildung in der Leber. I. u. II. Pflüger's Arch. Bd. XXII. u. Bd. XXIV.

Meerschweinchen angestellt. Die Hunde wurden entweder ausschliesslich mit Fleisch oder ausschliesslich mit Brod gefüttert, oder sie erhielten durch dreimal 24 Stunden keine Nahrung. Die Hunde, die wir für diese Versuche verwendeten, wurden durch eine Cyankaliumlösung, die man ihnen in den Rachen goss, getödtet. Nach 1—1½ Minuten stürzten sie zusammen; in diesem Momente wurden sie ergriffen, auf den Tisch gelegt und während das Herz noch kräftig pulsirte, die Leber rasch excidirt. Ein Stück wurde abgewogen und in bereit gehaltenes siedendes Wasser eingetragen. Die Procedur hatte zwischen 2—3 Minuten gedauert. Die Kaninchen wurden lebend aufgebunden und, ohne dass sie sich sträubten, ohne dass sie einen Schmerzenslaut gaben, ein grosser Längsschnitt in die Linea alba gemacht und die Leber hervorgeholt, ein Theil excidirt und in kochendes Wasser eingetragen. Die ganze Procedur dauerte wenige Secunden. Um keine Zeit durch Wägen zu verlieren, hatten wir bei den Kaninchenversuchen folgende Vorrichtung ausgedacht: Ein Kolben, in welchem ungefähr ¾ Liter Wasser sich befinden, wurde durch einen einfach durchbohrten Kautschukpfropf geschlossen. In diesem Pfropf steckte eine rechtwinkelige Glasröhre. Durch einen kurzen Guttaperchaschlauch war der Kolben mit einem zweiten Kolben in Verbindung. In dem zweiten steckte noch eine U-förmige Chlorcalciumröhre. Die beiden Kolben waren vor dem Versuch gewogen. Wir hatten uns überzeugt, dass, wenn das Wasser im ersten Kolben 20—30 Minuten gekocht hatte und der Apparat zum Schluss gewogen wurde, das Gewicht unverändert geblieben war, da das aus dem ersten Kolben abdestillirte Wasser im zweiten vorhanden war. Das Wasser des ersten Kolbens wurde also zum Kochen erhitzt, der Pfropf leise geöffnet und die Leberportion entweder sehr klein geschnitten, oder, wenn sie sehr weich war, nur zwischen den Fingern zerdrückt, in's Wasser geworfen und der Pfropf wieder geschlossen. Nachdem die Leber durch 10—15 Minuten gekocht hatte, wurde die Flamme

entfernt, das Gewicht des Apparates bestimmt. Die Differenz gab das Lebergewicht.

Die gekochte Leber wurde dann in der Reibschale zerrieben, der Brei wieder in das heisse Wasser zurückgebracht und wieder durch etwa 10 Minuten gekocht. Die Abkochung wird dann durch ein Leinwandstück filtrirt, stark abgepresst, der zurückbleibende Leberbrei abgekratzt, mit Wasser verrieben, in heisses Wasser eingetragen, wieder durch eine Weile gekocht, abermals filtrirt und diese Procedur so oft ausgeführt, bis auch die letzte Spur von Zucker und Glycogen aus der Leber ausgewaschen wurde. Die abfiltrirten Decocte werden vereinigt, auf eine kleine Menge eingedampft, diese wird gemessen, ein Bruchtheil derselben mit der zehnfachen Menge 93proc. Alkohols versetzt, das Alkoholfiltrat bis zum Verschwinden des Alkoholgeruches eingeengt und in diesem der Zucker durch Titrirung mit Fehling'scher Lösung bestimmt. Eine grosse Reihe von Versuchen ergab ausnahmslos, dass das dem lebenden Thiere entnommene Leberstück 0,5—0,6 pCt. Zucker enthielt. Diese Ziffer ist grösser als diejenige, welche Bernard, Dalton und Pavy bei ihren Versuchen an lebenden Thieren gefunden haben. Bernard fand als Zuckergehalt 0,2—0,3 pCt. Dalton erhielt bei ähnlichen Versuchen 0,2—0,4 pCt. Pavy erhielt bloss 0,05 pCt. Die Differenz zwischen unserem Befunde und dem der genannten Forscher ist dadurch erklärt, dass wir die Leber vollständig erschöpft haben. Bernard giebt an, dass er die Leber gekocht, in einem Mörser zerrieben, abermals gekocht und in dem Decoct den Zucker bestimmt habe. Dalton hat, nachdem das erste Decoct abfiltrirt war, den Leberbrei noch ein zweites Mal abgekocht. Pavy hat ganz einfach das ursprüngliche Decoct durch Mousselin filtrirt und den Leberbrei ganz unberücksichtigt gelassen. Es ist natürlich, dass durch diese Vorgänge nur ein Bruchtheil des Zuckers aus der Leber extrahirt wurde. Wir haben den Leberbrei unzählige Male gekocht und wieder abgepresst und wir haben diese Procedur so

lange fortgesetzt, bis wir uns durch Prüfung der durch die letzte Abpressung gewonnenen Flüssigkeit überzeugt hatten, dass die Leber zuckerfrei sei. Die von uns erhaltene Ziffer giebt also den vollen Gehalt der Leber an Zucker an.

In der aus dem Körper des getödteten Thieres entnommenen Leber wächst der Zuckergehalt ununterbrochen fort und er steigt von 0,4—0,5 pCt. allmälig bis auf 3 pCt. In unseren Versuchen hatten wir die den Hunden entnommenen Lebern in Portionen geschnitten, die sogleich gewogen wurden und von denen je eine unmittelbar, d. h. nach 2—3 Minuten, nach einer Stunde, nach 24, nach 48 Stunden und darüber untersucht wurde. Der Zuckergehalt des ersten Leberstückes betrug wie das dem lebenden Thiere excidirte Stück 0,5—0,6 pCt. In der nachstehenden Tabelle lassen wir die Zuckerzunahme, wie sie sich in den späteren Stücken (bei 5 untersuchten Thieren) herausstellte, folgen.

	Zuckerzunahme in der ersten Stunde.		Zuckerzunahme in den nächsten 23 Stunden.		Zuckerzunahme in den ersten 24 Stunden.		Zuckerzunahme in den folgenden 3—5 Tagen.	
	I.	II.	I.	II.	I.	II.	I.	II.
A.	0,91	= 43.5 pCt.	0,60	= 28,7 pCt.	1,51	= 72,2 pCt.	0,58	= 27,7 pCt.
B.	1,40	= 39,4 „	1,47	= 41,4 „	2,87	= 80,8 „	0,68	= 20,1 „
C.	1,06	= 40,0 „	0,69	= 26,0 „	1,75	= 66,0 „	0,70	= 34,0 „
D	0,95	= 44,3 „	0,86	= 40,1 „	1.81	= 84,4 „	0,31	= 15,4 „
E.	1,08	= 67,7 „	0,51	= 32,0 „	1,59	= 99,7 „	minim. Abnahme.	

Die voranstehende kleine Tabelle giebt für die fünf Versuchshunde A.—E. die Ziffern der Zuckerzunahme in den verschiedenen Zeitabschnitten, und zwar zeigt Columne I. den Percentgehalt der Leber an Zucker und Columne II. giebt, wenn die Gesammtzunahme in der todten Leber = 100 gesetzt wird, das percentische Verhältniss des Anwachsens in den verschiedenen Zeitabschnitten. Es ergiebt sich daraus, dass die grösste Zuckerzunahme auf die erste Stunde nach dem Tode fällt und dass 24 Stunden nach dem Tode nahezu 80 pCt. und darüber des entstandenen Zuckers vorhanden sind. Es ist mehr als wahrscheinlich, dass diese Zunahme schon in die ersten Stunden dieses Zeitraums fällt und sich an die energische Zuckerbildung

der ersten Stunde anschliesst. Man müsste, um darüber in's Klare zu kommen, eine Leber in viele Stücke schneiden und nach Ablauf von je 20—30 Minuten ein neues Stück auf seinen Zuckergehalt untersuchen. Nach den ersten 24 Stunden ist die Zuckerzunahme eine nur sehr mässige oder auch nahezu 0.

Bernard hatte bei seinen ersten Beobachtungen, auf welche er seine glycogene Theorie stützte, 1 pCt. Zucker und darüber in der Leber gefunden, und schon diese grosse Zuckermenge beweist, dass Bernard damals seine Erfahrungen an Lebern gemacht hatte, die mindestens eine Stunde dem Thierkörper entnommen waren. Pavy hatte also vollkommen Recht, wenn er diesen Zuckergehalt nicht als Beweis für die glycogene Function während des Lebens gelten lassen wollte. Aber es war vollkommen irrig, wenn Pavy meinte, diese nach dem Tode gefundene Zuckermenge sei als Leichenbefund aufzufassen. Schon der Umstand, dass gerade in die erste Stunde nach dem Tode die grösste Zuckerbildung fällt, spricht gegen Pavy's Anschauung. Die Bedingungen für postmortale Zuckerbildung, wie sie von Pavy und Anderen angeführt werden, sind Vorhandensein von Glycogen und Ferment. Diese beiden Bedingungen sind auch später vorhanden, und es wäre nicht zu begreifen, warum die Zuckerbildung in den meisten Fällen nach 24 Stunden sistirt ist oder doch nur minimal auftritt, und warum sie gerade in der ersten Stunde nach dem Tode am allenergischsten ist. Schon dieser Umstand weist darauf hin, dass es sich hier nicht um einen Leichenvorgang handle, dass im Gegentheil diese nach dem Tode fortdauernde Zuckerbildung nur die Fortsetzung eines Lebensvorganges ist, der so lange intensiv ist, als die Lebensthätigkeit der Zelle noch in voller Kraft besteht und der in dem Maasse abnimmt, als das Zellenleben, d. h. als die Leistungsfähigkeit der Zelle verschwindet.

Um zu beweisen, dass die lebende Leber keinen Zucker bilde, hat Pavy bekanntlich die dem Thiere excidirte Leber in siedendes Wasser oder in eine Kältemischung eingetragen. Es

wurde damit die weitere Zuckerbildung sistirt. Die Beobachtung ist richtig, aber die Deutung ist eine vollständig irrige. Pavy meinte, dass er durch diesen Vorgang das nach dem Tode entstandene Ferment vernichte und den Zustand, wie er im Leben vorhanden ist, gleichsam fixire. Aber gerade das Umgekehrte ist der Fall. Durch das Eintragen in kochendes Wasser oder in eine Kältemischung wird die Leber getödtet; die Leistungsfähigkeit der Zelle hört auf und damit muss auch die an das Leben der Zelle geknüpfte Fähigkeit der Zuckerbildung aufhören.

So klar und einfach sich auch diese Vorgänge erklären, schien es mir doch von grossem Interesse, experimentell zu beweisen, dass die nach dem Tode des Thieres fortdauernde Zuckerbildung ein Lebensvorgang der Zelle sei, und ich glaubte diesen Beweis dadurch erbringen zu können, wenn ich es versuchte, die Lebensenergie der Zelle durch lebend erhaltenes Blut zu steigern und zu untersuchen, ob unter dieser Bedingung die Zuckerbildung energischer vor sich gehe, als in einem Controlstück.

Ich habe zu diesem Zweck eine Reihe von Versuchen mit Lebern von Hunden, Kaninchen und Kälbern angestellt, die dem Thiere unmittelbar nach der Tödtung entnommen wurden. Es wurden zwei Leberstücke gewogen, fein geschnitten oder auf der Fleischschneidemaschine zerkleinert und dann gewogen. Das eine derselben wurde mit 60—80 ccm defibrinirten Blutes des getödteten Thieres übergossen, in eine Flasche mit Drexel'schem Verschluss gegeben und mit dem Aspirator verbunden und während 20 – 24 Stunden Luft durchgesaugt. Das zweite, ebenso fein zertheilte Stück wurde in eine kleine Glas- oder Porcellanschale gethan und in demselben Raum durch die gleiche Zeit stehen gelassen. Nach Ablauf von 24 Stunden wurden die beiden Leberstücke gleichzeitig in Angriff genommen, ihr Gehalt an Zucker und Kohlehydraten vollständig erschöpft. Die Decocte wurden eingeengt, gemessen, je 50 ccm mit 500 ccm absoluten Alkohols übergossen, nach 24 Stunden filtrirt, der Niederschlag

gewaschen, das Filtrat abgedunstet, der Rückstand in Wasser gelöst und in diesem mittelst Titre wie mittelst Gährung der Zucker bestimmt. Eine zweite Portion von 10—20 ccm wurde mit 2—4 ccm 10proc. Salzsäure in eine Glasröhre eingeschlossen und im Wasserbade erhitzt und aus der erhaltenen Zuckermenge die Summe der Gesammtkohlehydrate bestimmt. In der nachfolgenden Tabelle gebe ich die gewonnenen Resultate.

Versuchs-nummer.	Thier-gattung.	20—24 Stunden nach Tödtung ohne Blut.		mit Blut und Aspiration.	
		Zucker in pCt.	Gesammt-kohle-hydrate in pCt.	Zucker in pCt.	Gesammt-kohle-hydrate in pCt.
I.	Hund	1,9	—	2,5	—
II.	Hund	1,9	—	2,4	—
III.	Kalb	2,5	4,6	3,2	6,08
IV.	Ochs	3,2	5,4	4,2	6,40
V.	Kalb	1,82	3,4	2,4	5,10
VI.	Kaninchen	4,25	5,5	4,9	8,80
VII.	Kaninchen	2,64	3,5	3,3	5,60
VIII.	Kaninchen	3,00	7,0	4,5	8,80
IX.	Kalb	3,85	6,3	4,16	7,80
X.	Kaninchen	2,43	12,0	3,08	12,50
XI.	Kalb	2,07	3,5	2,60	5 60
XII.	Hund	0,82	1,15	1,15	2,10
XIII.	Hund	2,80	3,76	3,71	5,10

Diese Versuche haben folgende wichtige Resulate geliefert:

a) Jenes Leberstück, welches mit dem Aspirator in Verbindung war, hat einen wesentlich grösseren Zuckergehalt, als das andere sich selbst überlassene.

b) Aber nicht bloss der Zuckergehalt, sondern auch der Gehalt an Gesammtkohlehydraten ist in dem mit dem Aspirator in Verbindung stehenden Leberstück ein wesentlich grösserer, als in dem anderen.

Die erste gefundene Thatsache, die Zuckervermehrung, hätte im Sinne Pavy's auch so gedeutet werden können, dass durch das Blut das wirksame Ferment hinzugekommen sei und eine

grössere Menge Glycogen umgesetzt habe, als in dem anderen Leberstück. Diese Deutung ist durch die Thatsache b) vollständig widerlegt. Wäre eine grössere Menge Glycogen zur Zuckerbildung verwendet worden, dann hätte der Gesammtzucker, d. h. die Summe des Zuckers + der in Zucker umgewandelten Kohlehydrate in dem mit dem Aspirator verbundenen Stück nie grösser sein können, als in dem anderen. Die Zunahme der Gesammtkohlehydrate ist also ein Beweis, dass der Zucker nicht auf Kosten des Glycogens gebildet wurde. In den meisten Versuchen ist die Vermehrung der Gesammtkohlehydrate in dem mit dem Aspirator verbundenen Leberstück noch grösser, als der Vermehrung des Zuckergehaltes entspricht, es kann diese Thatsache in zweifacher Weise gedeutet werden, entweder dass in dem lebend erhaltenen Leberstücke nebst dem Zucker auch andere Kohlehydrate, etwa Dextrin, neu gebildet werden, oder dass die Umsetzung von Glycogen gehemmt resp. eingeschränkt wurde.

Durch diese Thatsachen ist zum ersten Male auf experimentellem Wege der Beweis geliefert, dass die Leberzelle die Eigenschaft besitzt, Zucker zu bilden, und dass die in der ersten Zeit nach dem Tode vor sich gehende Zuckerbildung eine Function der überlebenden Leberzelle ist.

Wenn auch die Ergebnisse all' der genannten Versuche keinen Zweifel darüber lassen, dass die Leber die Fähigkeit besitze, Zucker zu bilden, so genügten dieselben doch nicht, um darüber Aufschluss zu geben, wie diese Function sich im Leben gestalte und welchen Umfang sie habe. Um darüber in's Klare zu kommen, war es nötig, den Zuckergehalt des in die Leber einströmenden mit des aus der Leber ausströmenden Blutes genau zu bestimmen. Bernard hat die Bestimmung des Zuckergehaltes dieser zwei Blutarten in seinem berühmt gewordenen Fundamentalversuch zur Basis seiner Theorie gemacht; aber der Versuch war nicht an lebenden Tieren angestellt worden und Pavy konnte mit Recht einwenden, dass in der Leber des

Zuckergehaltes die postmortale Zuckerbildung zur Geltung käme. Als später Bernard in der lebenden Leber Zucker nachwies, hat er es versäumt, seinen Fundamentalversuch am lebenden Thiere zu wiederholen. Er hat das Blut der Vena cava inf. mittelst einer in die Vena jug. dextra eingeführten elastischen Sonde aus dem Gebiete oberhalb der Einmündung der Nierenvene aspirirt, die Sonde zurückgezogen bis auf die Höhe des Zwerchfells, die Hohlvene zwischen Sonde und Nierenvene comprimirt und abermals Blut aspirirt. Die beiden Blutproben gaben verschiedenen Zuckergehalt. Die erste Blutprobe gab 0,5, die zweite 1,1 pM. „Es giebt also," so drückt sich Bernard aus, „einen Punkt in der unteren Hohlvene nahe dem Zwerchfelle, wo der Zuckergehalt steigt. Die Gefässe, welche den Zucker zuführen, können nicht die Nierenvenen sein, welche im Gegentheil arm an dieser Substanz sind. Es sind die Lebervenen, welche unterhalb des Zwerchfelles einmünden genau an der Stelle, wo wir die Steigerung des Zuckergehaltes nachgewiesen haben." Wenn nun dieser Versuch auch genügte, um nachzuweisen, dass der Zucker aus der Leber stamme, war er doch ganz ungenügend, um als Basis zu dienen für die Erkenntniss der Zuckermenge, mit welcher das Blut in der Leber befrachtet wird. Zu diesem Zwecke ist eine Vergleichung des Zuckergehaltes des Pfortaderblutes und des Lebervenenblutes unerlässlich.

Pavy hat die vergleichende Analyse zwischen diesen zwei Blutarten niemals ausgeführt. Er hat am lebenden Thier Blut aus der Carotis und Vena jugul. untersucht. Er fand[1]) als Durchschnitt circa 0,9 pM. Er hält diese Menge für eine minimale (a minute amount of sugar) und spricht sich über deren Provenienz nicht klar aus.

Ich habe in mehr als 60 Versuchen, an lebenden Hunden angestellt, den Zuckergehalt des Pfortader- und des Lebervenen-

[1]) l. c.

blutes genau bestimmt. Es kam natürlich vor Allem darauf an, dass die beiden Blutarten möglichst rein gesammelt wurden, und ich habe dies nach 3 Methoden bewerkstelligt. Die erste Methode, nach welcher ich die Blutarten sammelte, war eine Modification jener, welche v. Mering zuerst angegeben hat. Es wird zum Behufe der Gewinnung des Pfortaderblutes in der Milzgegend ein tiefer Einschnitt in die Bauchdecke gemacht, die Milz aus der Schnittwunde hervorgezogen, die grosse Milzvene aufgesucht und unterbunden. Das Lumen der Vene wird geöffnet und eine Canüle eingeführt. Ein zweiter, schon früher um die Vene geführter Ligaturfaden wird jetzt über die Canüle zusammengeschnürt und diese selbst bis in den Stamm der Pfortader vorwärts geschoben, der Stab zurückgezogen und das ausfliessende Blut durch ein an der Canüle angebrachtes Seitenrohr in einem untergehaltenen calibrirten Cylinder aufgefangen. v. Mering unterbindet, ehe er die Canüle in die Vena lienalis einführt, den Stamm der Pfortader. Dieser Vorgang hat einen doppelten Zweck: 1. erhält man dann eine grössere Blutmenge aus der eingeführten Canüle, da der Zutritt zur Leber abgesperrt ist, und 2. ist man sicher, nur solches Blut zu erhalten, welches zur Leber strömt, während es denkbar ist, dass bei offener Vena portae durch Rückströmung auch Blut aus der Leber mit ausfliessen könnte. Da es mir nicht darum zu thun war, grosse Mengen Blut zu erhalten, und da ich mich ferner durch vergleichende Vorversuche überzeugt hatte, dass mindestens für mässige Mengen Blut der Zuckergehalt des zur Leber strömenden Blutes gleich war, ob ich dasselbe bei offener oder abgeschnürter Pfortader sammelte, habe ich fast alle meine Versuche bei offenem Pfortaderstrom ausgeführt. Es hat dies den grossen Vortheil, dass das Lebervenenblut gesammelt werden konnte, ohne dass eine nennenswerthe Störung im Leberkreislaufe vorhanden ist.

Um das Lebervenenblut rein zu gewinnen, wurde (Methode A) der Bauch in der Linea alba weit geöffnet und in die Vena

cava asc. eine lange, nach der Grösse der Thiere verschieden dicke, gefensterte Metallcanüle eingeführt, welche durch einen dicht anpassenden Stab verschlossen war. Wie bei der kleinen Canüle befindet sich etwa 3 cm vor dem unteren Ende der Canüle ein kurzes, im schiefen Winkel abzweigendes Abflussrohr, welches mit einem Kautschukrohr montirt ist. Die Canüle wird bis in die Höhe der Einmündung der Lebervene vorwärts geschoben und ein Ligaturfaden um dieselbe oberhalb der Einmündung der Nierenvene angelegt. Um zu verhüten, dass sich dem aus der Leber kommenden Strome nicht noch ein anderer vom Herzen beimenge, hat v. Mering von der rechten Vena jugularis aus durch das Herz hindurch eine Blase in die untere Hohlvene bis zum Zwerchfelle hin geführt. Durch Quecksilberdruck wird die Blase soweit ausgedehnt, dass sie die Venenlichtung vollkommen verschliesst, und in diesem Momente wird der Stab aus dem Rohre zurückgezogen. In meinen Versuchen wurde der Verschluss der Hohlvene in folgender, wie ich glaube einfacherer und sicherer Weise bewirkt. Es wird ein Zwischenrippenraum eröffnet, künstliche Respiration eingeleitet, um die Vena cava dicht oberhalb des Zwerchfells ein Ligaturfaden geschlungen und dieser durch einen Gehilfen in dem Momente angezogen, in welchem der in die Canüle eingepasste Stab bis jenseits des seitlichen Abflussrohres zurückgezogen wird. Der Vorgang ist ein sehr rascher, das Blut fliesst in starkem Strahle und in wenigen Secunden ist das für die Analyse nöthige Quantum Lebervenenblut gesammelt. Die zeitliche Aufeinanderfolge bei meinen Versuchen war folgende: Es wurden durch 2 Bauchwunden die beiden Canülen in die Vena cava asc. und in die Milzvene eingeführt und durch Ligaturfäden befestigt. Es wurde nun zuerst das Blut aus der Vena portae gesammelt, was einige Secunden dauerte, der Stab zurückgeführt. Jetzt wird rasch ein Zwischenrippenraum geöffnet, ein Ligaturfaden um die Vena cava knapp am Zwerchfell geschlungen und das Blut aus der Vena hepatica gesammelt.

Die zweite Methode (B) für die Gewinnung des Lebervenen-

blutes war die, dass, nachdem das Pfortaderblut in früherer Weise gesammelt war, der Bauch weit geöffnet und die Leber soweit hervorgezogen wurde, dass die Lebervenen sichtbar waren. Es wurde nun in eine der am leichtesten zugänglichen Lebervenen eine nach Angabe von v. Basch construirte, kurze, im rechten Winkel gekrümmte, mit scharfem, schräg abgeschnittenem Stahlende montirte Canüle eingestossen und das Blut durch das am andern Ende der Canüle befestigte Kautschukrohr gesammelt. Auch hier war die zeitliche Anordnung des Versuches derart, dass zuerst das Pfortaderblut entnommen und dann die Canüle in eine Lebervene zur Entnahme des Lebervenenblutes eingestossen wurde. Wenn der Versuch in umgekehrter Weise ausgeführt wird, kann es leicht geschehen, dass durch die eingestochene Canüle dem Ausströmen des Lebervenenblutes in die Vena cava Hindernisse bereitet werden, dass in Folge dessen ein Theil des Leberblutes nach rückwärts, d. i. gegen die Pfortader strömt und dass dann das Pfordaderblut mit Lebervenenblut gemischt ist. Directe Versuche haben mir den Beweis geliefert, dass das Leberblut bei gehemmtem Abfluss durch die Pfortader zurückströmen könne.

Es wurde das Lebervenenblut endlich nach einer dritten Methode (C), die von Pal und Ikalowicz ersonnen wurde, gesammelt. Die Methode schliesst sich an die von Bernard an. Eine hohle, am unteren Ende etwas gekrümmte Metallcanüle wird durch die Vena jugul. dextra in die Vena cava sup. und am Herzen vorbei in die Vena cava inf. und von da durch einen geschickten Handgriff in eine der vielen Lebervenen, die in die Vena cava einmünden, eingeführt. Darin besteht der grosse Fortschritt dieser Methode gegen jene von Bernard, dass man direct aus einer Lebervene das Blut sammelt. Es bedarf jetzt keiner Compression der Hohlvene oder Nierenvene, und das Blut, welches in Tropfen ausströmt, stammt unzweifelhaft aus einer Lebervene. Es gelingt nicht immer leicht in eine Lebervene zu gelangen und die volle Ueberzeugung, dass man wirk-

lich in eine solche eingedrungen ist und das gesammte Blut aus derselben stammt, kann man sich nur dann verschaffen, wenn man einen breiten Schnitt in den Bauch macht, durch diesen die Leber aufsucht und durch Tasten die in einen grösseren oder kleineren Lappen eingebettete Canüle fühlt.

Meine Versuche wurden ausnahmslos an nicht anästhesirten Thieren ausgeführt. Die Thiere waren in der verschiedensten Weise ernährt worden. Einige derselben hatten durch 6—8 Tage ausschliesslich Fleischnahrung, andere durch die gleiche Zeit ausschliesslich Fettnahrung, wieder andere ausschliesslich Kohlehydrate erhalten und einige Thiere hatten 8—10 Tage vollständig gehungert. Die nachstehende Tabelle giebt die gefundenen Zuckermengen in pCt. Die Buchstaben A, B, C geben die Methode, nach welcher das Lebervenenblut gesammelt wurde.

In allen 64 Versuchen, die ich ausgeführt habe, ist ausnahmslos das aus der Leber strömende Blut zuckerreicher, als das in die Leber eintretende. Nur bei wenigen Versuchen, insbesondere bei No. XVII., XVIII. und XX., ist die Differenz anscheinend eine geringe. Es sind dies jene Versuche, bei welchen die Thiere reichlich mit Dextrin und Zucker gefüttert wurden. Bei dieser Nahrung ist schon das Pfortaderblut sehr reich an Zucker. Ein grosser Theil desselben wird unzweifelhaft, wie wir dies später hören werden, in Form von Glycogen in der Leber deponirt. Die geringe Differenz zwischen den beiden Blutarten ist nicht der wirkliche Ausdruck für den in der Leber aufgenommenen Zucker, da dieser auch an die Stelle des in der Leber zurückgehaltenen Nahrungszuckers getreten ist und also in der Differenzziffer nicht zur Erscheinung kommt. Diese beträgt bei den 27 Versuchen nach der ersten Methode elfmal zwischen 0,02 und 0,2 g, in 11 Versuchen von 0,1 bis 0,15 g, und fünfmal von 0,2—0,26 g. In den Versuchen nach der zweiten Methode war die Zuckerzunahme siebzehnmal unter 0,1, in 15 Versuchen von 0,1—0,15 und nur einmal 0,02 g. Wodurch diese Ungleichheit in der Zuckerzunahme begründet ist,

A.			B.			C.		
Versuchs-nummer.	Porta.	Leber vene.	Versuchs nummer.	Porta.	Leber-vene.	Versuchs-nummer.	Porta.	Leber-vene.
I.	0,080	0,160 (Narc.)	XXVIII.	0,138	0,256	LXI.	0,101	0,258
			XXIX.	0,130	0,200	LXII.	0,090	0,175
II.	0,126	0,200	XXX.	0,121	0,189	LXIII.	0,107	0,209
III.	0,109	0,198	XXXI.	0,132	0,196	LXIV.	0,120	0,287
IV.	0,121	0,285	XXXII.	0,121	0,265			
V.	0,105	0,369	XXXIII.	0,112	0,256			
VI.	0,112	0,251	XXXIV.	0,171	0,279			
VII.	0,103	0,164	XXXV.	0,132	0,215			
VIII.	0,119	0,280	XXXVI.	0,091	0,156			
IX.	0,133	0,350	XXXVII.	0,169	0,190			
X.	0,166	0,268	XXXVIII.	0,156	0,200			
XI.	0,163	0,424	XXXIX.	0,120	0,346			
XII.	0,158	0,409	XL.	0,170	0,252			
XIII.	0,123	0,215	XLI.	0,138	0,241			
XIV.	0,120	0,183	XLII.	0,120	0,190			
XV.	0,200	0,299	XLIII.	0,207	0,270			
XVI.	0,250	0,359	XLIV.	0,170	0,250			
XVII.	0,264	0,272	XLV.	0,136	0,250			
XVIII.	0,320	0,347	XLVI.	0,176	0,288			
XIX.	0,192	0,367	XLVII.	0,144	0,250			
XX.	0,258	0,294	XLVIII.	0,192	0,265			
XXI.	0,141	0,480	XLIX.	0,137	0,200			
XXII.	0,143	0,300	L.	0,161	0,210			
XXIII.	0,110	0,280	LI.	0,101	0,230			
XXIV.	0,160	0,300	LII.	0,145	0,384			
XXV.	0,150	0,232	LIII.	0,104	0,202			
XXVI.	0,155	0,228	LIV.	0,128	0,280			
XXVII.	0,120	0,270	LV.	0,129	0,222			
			LVI	0,109	0,210			
			LVII.	0,100	0,156			
			LVIII.	0,120	0,270			
			LIX.	0,111	0,256			
			LX.	0,114	0,196			
	4,201	7,679		4,505	7,720		0,418	0,929
	Mittel aus 27 Versuchen			Mittel aus 38 Versuchen			Mittel aus 4 Versuchen	
	0,155	0,284		0,136	0,234		0,104	0,284
	Diff. + **0,129**			Diff. + **0,098**			Diff. + **0,130**	

vermag ich nicht anzugeben. Wahrscheinlich haben die verschiedensten Factoren darauf Einfluss, so z. B. Grösse, Alter und Ernährungsstand des Thieres, vielleicht auch das Verdauungsstadium, in welchem sich das Versuchsthier im Momente

im Wasserbade bis zur Trockene abgedampft und dann im Trockenkasten bei 100° so lange getrocknet, bis zwei aufeinander folgende Wägungen das gleiche Resultat gaben. Ich lasse nachstehend die erhaltenen Resultate folgen:

Tabelle des Wassergehaltes in Procenten.

	Versuchsnummer.				
	I.	II.	III.	IV.	V.
Pfortaderblut	78,9	78,3	79,8	79,2	76,6
Lebervenenblut . . .	77,9	79,2	79.8	80,1	75,2

Die Differenzen im Wassergehalte betragen also ungefähr 1 pCt., und zwar liegt das kleine Plus zweimal auf Seite des Lebervenenblutes und dreimal auf Seite des Pfortaderblutes. Die constante Vermehrung des Zuckergehaltes des Lebervenenblutes kann also unmöglich auf diese kleinen Differenzen im Wassergehalte bezogen werden.

Alle meine Versuche waren an nicht narcotisirten Thieren ausgeführt. Durch Versuche von Abeles, auf die ich später zurückkomme, wurde ich veranlasst, mehrere Versuche an chloroformirten Thieren zu machen, und zwar wurde dabei das Lebervenenblut nach der Methode Pal-Ikalowicz gesammelt. Zu meiner Ueberraschung fand ich, dass die Differenz in dem Zuckergehalte der beiden Blutarten viel geringer war, als ich dies bei nicht anästhesirten Thieren gefunden hatte. Das Zuckerplus des Lebervenenblutes betrug nämlich nur 40 pCt., während es bei nicht chloroformirten Thieren mehr als 100 pCt. betrug.

Bekanntlich haben Pavy und seine Anhänger behauptet, dass bei Thieren, die sich sehr sträuben, ein beträchtlicher Zuckergehalt im Blute nachzuweisen sei, während dies bei ruhigen Thieren nicht der Fall ist. Mit anderen Worten ausgedrückt, hiesse das, dass die Thiere auf Schmerzempfindung durch Zucker-

bildung in der Leber reagiren. So unwahrscheinlich eine solche Annahme klingt, war es doch möglich, dass gerade die Differenz, welche meine Versuche bei chloroformirten und nicht chloroformirten Thieren ergaben, in diesem Sinne gedeutet werden könnte, und es schien mir zu diesem Zwecke naheliegend, statt des Chloroforms das Morphium als Narcoticum zu versuchen, um zu sehen, wie sich dann die Zuckerbildung verhalte. Ich habe zu diesem Zwecke auch einige Versuche an curarisirten Thieren angestellt, da diese sich gar nicht sträuben. Ich habe bei diesen Versuchen das Lebervenenblut nach drei verschiedenen Methoden gesammelt. Ich habe auch nachträglich an chloroformirten Thieren das nach der Unterbindungs- und Einstichmethode gesammelte Lebervenenblut auf Zuckergehalt untersucht. Statt des Pfortaderblutes wurde zuweilen Carotisblut als Vergleichsobject genommen. Die nachstehende kleine Tabelle giebt das gewonnene Resultat.

Versuchsnummer.	Carotis.	Porta.	V. hepat.
	A. Chloroformnarkose.		
	a) Unterbindung.		
I.	0,166	—	0,189
II.	0,170	0,176	0,204
III.	0,201	—	0,322
IV.	0,128	0,083	0,213
	b) Durch Einstich.		
V.	—	0,135	0,153
VI.	0,173	0,155	0,174
VII.	0,155	0,165	0,216
	c) Durch die Vena jugularis.		
VIII.	0,125	—	0,175
	B. Morphiumnarkose.		
	a) Unterbindung.		
IX.	0,170	0,153	0,217
X.	0,138	—	0,363

Versuchs-nummer.	Carotis.	Porta.	V. hepat.
	b) Einstich.		
XI.	—	0,175	0,196
XII.	—	0,112	0,204
XIII.	0,149	—	0,217
	c) Durch die Vena jugularis.		
XIV.	0,144	—	0,186
	C. Curarisirung.		
	a) Unterbindung.		
XV.	—	0,116	0,192
	b) Einstich.		
XVI.	—	0,143	0,160
	c) Durch die Vena jugularis.		
XVII.	0,159	—	0,300

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass bei den durch Chloroform oder Morphium anästhesirten Thieren, ebenso bei den curarisirten Thieren die Differenz zwischen dem Zuckergehalt des ein- und ausströmenden Blutes zuweilen nur eine geringe sei, speciell gilt das für die Chloroformnarkose und für die Curarisirung. Die Differenz beträgt zuweilen nur 0,02 bis 0,03 g. In anderen Versuchen ist die Differenz eine beträchtliche und das Plus des Zuckergehaltes der Lebervene ist 0,08 bis 0,12 g, also jener Differenz gleich, die wir bei normalen Thieren als Mittel zahlreicher Untersuchungen nachgewiesen haben. Bei der Morphiumnarkose haben wir die Verminderung der Zuckerbildung in der Leber ebenfalls zu constatiren Gelegenheit gehabt, doch scheint dies seltener der Fall zu sein, während bei einer grösseren Zahl der durch Morphium anästhesirten Thiere der Zuckergehalt der Lebervene ebenso gross war, wie bei den normalen Thieren. Alle Thiere waren, ehe das Blut entnommen wurde, vollständig anästhesirt und während der Operation vollständig unbeweglich. Wenn trotzdem in einigen Versuchen, speciell bei Morphiumversuchen, ein sehr beträchtliches

Plus an Zucker in der Lebervene nachgewiesen wurde, ist dies der experimentelle Beweis dafür, dass die Zuckerzunahme nichts mit dem Sträuben des Thieres zu thun habe, und dass umgekehrt die geringe Zuckerzunahme in der Chloroformnarkose nicht auf die Unbeweglichkeit des Thieres zu beziehen sei. Das Resultat dieser Untersuchungen kann also nur so aufgefasst werden, dass in Folge der Anästhesirung oder Curarisirung die Zuckerbildung in der Leber beschränkt wird. Mit dieser Deutung steht es nicht im Widerspruche, dass zuweilen, trotz der Anästhesie, ein beträchtliches Zuckerplus in dem Lebervenenblute nachzuweisen ist. Thierindividualitäten verhalten sich den Narcoticis gegenüber unendlich verschieden; schon in den leicht zu controlirenden Functionen ist die Differenz eine enorm grosse; manche anästhesirte oder curarisirte Thiere secerniren durch viele Stunden keinen Tropfen Harn, während bei anderen Thieren diese Function gar nicht beeinflusst wird. Und so ist es begreiflich, dass die Wirkung des Giftes auf die Leberfunction nach der Individualität des Thieres verschieden sein kann.

VI. Vorlesung.

Fortsetzung. Besprechung der Versuche von Bock und Hoffmann, von v. Mering und Bleile und von Abeles. Discussion der Einwürfe, welche gegen die Beweiskraft der Zuckerausfuhr durch das Lebervenenblut gemacht werden.

Wenn Sie alle in der vorangegangenen Vorlesung mitgetheilten Versuche mit Aufmerksamkeit verfolgen, werden Sie zur Einsicht kommen, dass ich nicht in leichtfertiger Weise zu dem Schlusse gelangte: dass die Zuckerbildung eine normale physiologische Function der Leber sei. Was Bernard mit der Intuition des Genie's erfasst hatte, habe ich durch zahlreiche mühevolle Beweise gegen jeden Einwurf festzustellen gesucht. Ich habe im Verein mit Kratschmer in den Lebern lebender Thiere verschiedener Thierklassen Zucker als normalen Bestandtheil nachgewiesen. Wir haben Methoden angewendet, die jeden Zeitverlust bis zur Eintragung in siedendes Wasser ausgeschlossen haben, und die Zuckermenge, die wir fanden, war eine so gleichmässige und eine so beträchtliche, dass damit schon die Anschauung ausgeschlossen war, sie habe sich in den wenigen Momenten nach der Entfernung der Leber aus dem Thierkörper gebildet. Aber ich begnügte mich mit diesem Erfolge nicht und habe experimentell nachgewiesen, dass die nach dem Tode fortdauernde Zuckerbildung eine Function der lebenden Zelle sei, indem es mir gelungen war, in den durch arterielles Blut leistungsfähig erhaltenen Zellen die Zuckerbildung und die Neu-

bildung anderer Kohlehydrate zu steigern. Ich habe ferner nachgewiesen, dass der in der Leber gebildete Zucker stetig in's Blut gelangt, indem ich in einer grossen Reihe von Versuchen den Zuckergehalt des in die Leber ein- und ausströmenden Blutes untersucht habe. Ich habe die Versuche nach drei verschiedenen Methoden ausgeführt, allen war es gemeinschaftlich, dass die beiden Blutarten vollständig getrennt erhalten wurden, sie unterschieden sich durch die Grösse des operativen Eingriffes, und alle hatten dasselbe Resultat, nachzuweisen, dass das aus der Leber strömende Blut sehr beträchtlich zuckerreicher sei als das in die Leber einströmende Blut. Die Untersuchungen waren an Thieren unter den verschiedensten Ernährungsbedingungen und auch nach 8—10tägigem Hunger ausgeführt. Das Resultat war immer dasselbe. Das Lebervenenblut des dem Inanitionstode nahen Thieres hatte aus der Leber ein eben solches Zuckerplus mitgebracht, wie das mit Fleisch, Fett oder Kohlehydraten reichlich genährte Thier, und es war damit bewiesen, dass die Zuckermenge, mit welcher sich das Blut auf seinem Durchgange durch die Leber befrachtet, kein Nahrungszucker ist.

Die Beweise, die ich für die Zuckerbildung in der Leber erbracht, sind so zahlreich und mannigfach, dass durch dieselben diese physiologische Function als fest begründet erscheint, und es müsste den Gegnern überlassen bleiben, meine Beweise als nicht stichhältig zu widerlegen oder nachzuweisen, woher der auch von ihnen nicht mehr in Zweifel gezogene Blutzucker stamme. Trotzdem möchte ich auch die Arbeiten anderer Forscher auf diesem Gebiete mittheilen, die sich schon, wenn auch unter manchem Vorbehalten, zur Lehre von der Zuckerbildung in der Leber bekannten, oder die für dieselbe Beweise erbrachten und trotzdem zu den diesen Beweisen entgegengesetzten Schlussfolgerungen kamen, weil sie noch im Banne der Anschauungen Pavy's gefangen waren.

Die älteste und werthvollste Arbeit, die ich hier zu citiren

habe, ist die von Bock und Hoffmann[1]). Die genannten Forscher experimentirten an Kaninchen. Nachdem sie sich durch zahlreiche Versuche überzeugt hatten, dass das Blut stets Zucker enthalte, 0,07—0,1 pCt., stellten sie sich die Frage, ob der Zucker des Blutes aus der Leber stamme, und sie suchten zur Lösung dieser Frage zu gelangen durch Ausschalten der Leber aus dem Kreislaufe. Während die Unterbindung der Pfortader allein keinen Einfluss auf den Zuckergehalt des Blutes hatte, stellte es sich heraus, dass nach Ausschaltung der Leber, welche nach verschiedenen Methoden statt hatte, der Zuckergehalt des Herzblutes rasch abnahm, dass bei Thieren, welche 30 Minuten nach der Operation lebten, der Zuckergehalt auf 0,02 pCt. gesunken war, und bei Thieren, welche die Operation 40 Minuten überlebt hatten, war das Herzblut vollständig zuckerfrei. Bock und Hofmann hatten, da sie annahmen, der Nahrungszucker könne auch durch den Chylus in's Blut gelangen, bei der Ausschaltung der Leber den Ductus thoracicus unterbunden. Sie beantworten die Frage, woher der Zucker im Blute der Kaninchen stamme, dahin, dass derselbe aus zwei Quellen stammen könne, aus der Leber und aus der Lymphe des Darmtracts. Um darüber in's Klare zu kommen, dass die Leber allein den Blutzucker bereite, müsste entschieden sein, dass Thiere bei absoluter Fleischkost Zucker im Blute behalten und dass bei solchen Thieren der Zucker schwindet, wenn die Leber ausgeschaltet wird. Auf solche Versuche konnten Bock und Hofmann aus allerlei von ihnen angeführten Gründen sich nicht einlassen.

Durch spätere Versuche von v. Mering wurde nachgewiesen, dass der Nahrungszucker nicht durch die Lymphgefässe abgeführt wird, und damit erhalten die Ausschaltungsversuche von Bock und Hofmann ihre Beweiskraft dafür, dass die Leber das Organ sei, welches den Zucker bildet. Bock und Hof-

[1]) C. Bock und F. Hofmann, Experimentelle Studien über Diabetes, Berlin 1874.

mann ahnten selbst die grosse Bedeutung des Blutzuckers für den Haushalt des Thieres, sie berechneten auf Grundlage von Zuckerbestimmungen im Blute von Menschen und mit Bezug auf die durch Ausschaltungsversuche gefundene Zeit für das Verschwinden bestimmter Zuckerquantitäten, dass ein gesunder Mensch in seinem Blute pro die 100—200 g Zucker verbraucht, und weiter heisst es, „wenn wir auch seine Verwendung noch nicht kennen, seine Verwendbarkeit ist uns nicht zweifelhaft."

Ich möchte zunächst zwei im physiologischen Institute von C. Ludwig ausgeführte Arbeiten anführen, die beide sehr reich an werthvollen Thatsachen sind, die zum Theil wichtige Beweise für die Zuckerbildung in der Leber liefern, wenn dieselben auch unter dem Einflusse der damals herrschenden Anschauung von den Forschern im entgegengesetzten Sinne gedeutet wurden. v. Mering[1]) hat an fastenden Thieren drei vergleichende Analysen zwischen Zuckergehalt des Carotisblutes und des Lebervenenblutes gemacht, nachdem er sich durch Vorversuche überzeugt hatte, dass der Zuckergehalt des arteriellen und des Pfortaderblutes gleich sei. Bei 2 von diesen 3 Versuchen, No. XV. und XVI., wurde das Carotisblut bei ausgeschaltetem Leberkreislauf gesammelt. Bei dem 3. Versuche, No. XVII., war dies nicht der Fall. Der Zuckergehalt war in den beiden Blutarten nahezu gleich. Aus diesen Versuchen glaubt v. Mering schliessen zu können, dass beim fastenden Thiere das Blut, welches zur Leber geht und von ihr kommt, rücksichtlich seines Zuckergehaltes vor dem in anderen Stromgebieten kreisenden nichts voraus hat. Der Schluss ist mindestens, was die ersten zwei Versuche betrifft, nicht berechtigt, und könnte aus dem Ergebnisse des zweiten Versuches eher ein Beweis dafür erbracht sein, dass der im arteriellen Blute kreisende Zucker aus der Leber stammt, denn das zweite, bei verschlossener Lebervene

[1]) v. Mering, Ueber die Abzugswege des Zuckers aus dem Darmcanal. du Bois-Reymond's Arch. 1877.

genommene Carotisblut war beträchtlich zuckerärmer, als das zuerst genommene. Carotisblut I. enthielt 0,29 pCt. und Carotisblut II. 0,19 pCt. Zucker. In jedem Falle ist die Zahl der Versuche für einen Schluss in dieser wichtigen Frage zu gering, und habe ich überdies, wie ich später mittheilen werde, gefunden, dass der Zuckergehalt des arteriellen Blutes durch die Unterbindung der V. cava im Bauchraum auch ohne Ausschaltung der Leber wesentlich verändert ist. Bei Thieren, die mit Zucker gefüttert waren, hat v. Mering zwei vergleichende Versuche über den Zuckergehalt des Pfortader-, Lebervenen- und Carotisblutes angestellt. Er fand, dass das Pfortaderblut sehr zuckerreich war, das Lebervenenblut enthielt weniger Zucker, aber v. Mering hat in diesen Versuchen das Lebervenenblut durch die V. jugularis gesammelt nnd sagt selbst, es sei keine Gewähr für die vollständige Reinheit des Lebervenenblutes. Zu bemerken ist auch, dass die Aderlässe sehr beträchtlich waren, bei einem Thiere z. B. wurden nacheinander 250 ccm Lebervenenblut, darauf 360 ccm Pfortaderblut und nach 10 Minuten 400 ccm Carotisblut gesammelt, und es ist denkbar, dass die Zuckerzunahme in dem später entnommenen Blute auf die vorangegangenen Blutverluste zu beziehen ist, wie dies von Bernard beobachtet und durch directe ad hoc angestellte Versuche v. Mering's bestätigt wurde.

Wichtiger als diese nicht zahlreichen und zur Lösung der Frage nicht ganz geeigneten Versuche ist die Mittheilung v. Mering's, dass er bei Kaninchen, die gehungert und deren Leber glycogenfrei war, einen reichen Zuckergehalt im Carotisblute gefunden hat, und dass auch der Zuckergehalt des Chylus bei den mit Fleisch gefütterten und seit 5 Tagen hungernden Hunden sich in denselben Mittelzahlen bewegt, wie derjenige eines mit Amylum und Zucker gefütterten Thieres. Da mit dem Fasten der Glycogengehalt in der Leber abnimmt, bei den Kaninchen sogar ganz geschwunden ist, glaubt v. Mering, es sei dadurch der Beweis geliefert, „dass das Blut ohne Zuthun der Leber zucker-

haltig ist". Ich glaube, durch diese von Bock und Hofmann und von mir in zahlreichen Fütterungs- und Hungerversuchen bestätigte Thatsache ist nur der Beweis erbracht, „dass der Glycogengehalt der Leber die Anwesenheit von Zucker im Blute nicht bedingt," dass also der Zucker aus einem anderen Bildungsmateriale stammen muss.

Bleile[1]) hat zur Entscheidung der Frage, ob die Leber sich an der Zuckerbildung betheilige, vergleichende Analysen über den Zuckergehalt des in die Leber einströmenden und des aus derselben ausströmenden Blutes an sechs mit Zucker und Dextrin gefütterten Thieren ausgeführt. Bei 2 Versuchen wurde das Lebervenenblut nach Bernard's Methode mit offener Vena cava gesammelt, in den vier anderen Versuchen erhielt man das Lebervenenblut nach Verschluss der V. cava nach v. Mering's Methode. Bei den zwei ersten Versuchen war das Portablut zuckerreicher, als das vermeintliche Lebervenenblut.

Versuch	I.	Portablut	0,307,	Lebervenenblut	0,287
„	II.	„	0,421,	„	0,347

In den 4 anderen Versuchen, in welchen das Lebervenenblut rein erhalten wurde, war das Verhältniss folgendes:

Versuch	III.	Portablut	0,355,	Lebervenenblut	0,385
„	IV.	„	0,355,	„	0,465
„	V.	„	0,291,	„	0,340
„	VI.	„	0,217,	„	0,306

Das Lebervenenblut war also wesentlich zuckerreicher. „Der mittlere procentische Zuckergehalt der ersten zwei Versuche bei offener V. cava giebt für das Portablut 0,380, für das Lebervenenblut 0,309 Zucker.

„Aus den vier Beobachtungen, in welchen das Lebervenenblut möglichst rein aufgefangen wurde, leitet sich als mittlerer procentischer Zuckergehalt ab: für das Portalserum

[1]) Bleile, Ueber den Zuckergehalt des Blutes. du Bois-Reymond's Arch. 1879.

0,285 und für das Serum der V. hepatica 0,334.“ Bleile fährt fort: „Zwischen den Versuchen ohne und mit Abschluss des Blutes der V. cava inf. von dem der Leber besteht somit ein deutlicher Unterschied, in den ersteren überwiegt der Zuckergehalt des Pfortader- und in den letzteren der des Lebervenenblutes. Will man die Ursache des entgegengesetzten Verhaltens nicht in einer Fügung des Zufalles finden, so wäre man zur Erklärung der Abweichung auf andere Annahmen angewiesen. Das Uebergewicht, welches der Zuckergehalt des aus der Portalvene gefangenen Blutes über dasjenige aufwies, welches aus der Vena cava ohne vorgängige Unterbindung der letzteren gewonnen wurde, könnte man z. B. aus der Beimischung von zuckerärmerem Blute ableiten, welches aus anderen Zuflüssen zu dem Lebervenenblute hinzugekommen wäre. Oder man könnte den grösseren Reichthum, welchen das Blut der V. hepat. in der anderen Reihe zeigte, mit Störungen des Blutstromes der Leber in Verbindung bringen, bedingt durch die Handgriffe und deren Folgen, welche bei der Isolation der Lebervene in Anwendung kamen. Ihretwegen hätte sich, so würde man hinzusetzen müssen, ein Theil des in der Leber aufgespeicherten Glycogens in Zucker umgewandelt, welcher sich dann dem abfliessenden Blute beigemengt habe. Weitere Versuche müssen und können entscheiden, ob und welche von diesen Annahmen einen Anspruch auf Gültigkeit besitzen.“ „Man würde im Unrecht sein,“ so heisst es weiter, „wenn man, veranlasst durch die oben erhobenen Zweifel die Ergebnisse dieser sechs Beobachtungen ohne Weiteres bei Seite legen wollte.“ Man würde nun erwarten, dass Bleile, gestützt auf die Resultate jener Versuche, bei welchen das Lebervenenblut rein erhalten wurde, zu dem naturgemässen Schlusse gelangt wäre, dass der in der Leber aufgenommene Zucker auf normale Zuckerbildung in der Leber zurückzuführen sei, oder dass er, durch die ausgesprochenen Zweifel beherrscht, auch die Schlussfolgerung so lange verschoben hätte, bis diese Zweifel durch weitere Versuche in dem einen

oder dem anderen Sinne gelöst wären. Statt dessen gelangt er zu dem überraschenden Schlusse, „dass die Leber nicht in nennenswerthem Maasse mindernd oder mehrend auf den von der Pfortader zugebrachten Zucker wirke“ (!).

Ich habe die gewünschten weiteren Versuche ausgeführt. Ich habe gezeigt, dass der Leberzucker, also auch der in der Leber vom Blute aufgenommene Zucker nicht aus Glycogen stammt, ich habe die Entnahme von reinem Lebervenenblute nach drei verschiedenen Methoden ausgeführt, von denen zwei, nämlich die Einführung des Catheters in eine Lebervene und der Einstich in eine Lebervene, die Circulation in der Leber nicht oder doch nicht wesentlich tangiren, ich habe endlich bei jenen Fütterungsmethoden und bei Hungerversuchen, bei welchen wenig oder gar kein Glycogen in der Leber vorhanden ist, die Zuckerzunahme in dem der Leber entströmenden Blute noch bedeutend grösser gefunden als bei der Fütterung mit Dextrin oder Zucker, bei welchen der Glycogengehalt der Leber über 10 pCt. betrug. Die Zuckerzunahme des Blutes in der Leber betrug bei Hungerversuchen, bei Fleisch- und Fettfütterung über 90 pCt., während sie bei Dextrin- und Zuckerfütterung etwa 20 pCt. betrug. Diese geringere Zunahme ist eben nur eine anscheinende, sie drückt nur die Differenz zwischen Zuckergehalt des Pfortaderblutes und des Lebervenenblutes aus. Da aber, wie auch Bleile nachgewiesen hat, bei Dextrin- und Zuckerfütterung ein Theil des von der Pfortader der Leber zugeführten Zuckers in dieser zurückgehalten wird, so ist die Zuckeraufnahme in der Leber natürlich grösser, als in der Differenzziffer zwischen dem Zuckergehalt der beiden Blutarten zum Ausdruck kommt, denn in dem ausgeführten Zucker ist auch der Ersatz enthalten für den in der Leber in Form von Glycogen zurückgebliebenen Nahrungszucker. Die von mir gefundene Differenzziffer zwischen Zuckergehalt des Pfortader- und des Lebervenenblutes entspricht vollkommen derjenigen, welche Bleile in seinen 4 Versuchen mit geschlossener V. cava gefunden hat, und darum kann ich

in diesen Versuchsergebnissen die volle Bestätigung für die Zuckerbildung in der Leber finden*).

Abeles[1]) hatte in einer grossen Reihe von Versuchen Zucker im Blute aller Stromgebiete nachgewiesen. Durch vergleichende Analysen des Zuckergehaltes des Pfortaderblutes und des aus der Vena cava asc. gesammelten Blutes hatte er geschlossen, dass die Leber keinen Zucker bilde, weil die beiden

---

*) Bunge hat in seinem geistreichen Lehrbuche der physiol. Chemie die Frage über die Provenienz des Blutzuckers kurz und in autoritativer Weise erledigt. Vorangestellt wird als „Thatsache" (!): Beim hungernden Thiere ist der Zuckergehalt im Pfortaderblut ebenso gross, als in dem der Lebervenen und der Arterien, nach Fütterung mit Kohlehydraten steigt der Zuckergehalt im Pfortaderblut, aber nicht im Lebervenenblut. Und nun gelangt er zu folgendem Raisonnement: Zucker ist eine wichtige Kraftquelle und es muss dafür gesorgt sein, dass es in entsprechender Menge die Capillaren durchkreise, die Aufgabe der Leber ist die, zu verhüten, dass zu viel Zucker in's Blut gelange. Sobald durch die Verdauung der Kohlehydrate die Zuckermenge im Pfortaderblute steigt, hält die Leber den Zucker in Form von Glycogen zurück. Sobald durch Verbrauch des Zuckers in den Organen der Zuckergehalt unter die Norm zu sinken droht, giebt die Leber wieder einen Theil ihres Vorrathes ab, dieser Zucker gelangt mit dem Lebervenenblut in's Herz. „Darum", so heisst es in einer Anmerkung, „muss der Zuckergehalt des Lebervenenblutes bald grösser, bald geringer sein, als der des Pfortaderblutes. Auch ist zu bedenken, dass in Folge der abnormen Reizung der Leber beim Versuche, das Leberblut zu gewinnen, eine Abgabe von Glycogen und Steigerung des Zuckergehaltes im Lebervenenblute bewirkt werden kann." Diese Vermuthung Bleile's, welcher derselbe auch eine andere Annahme entgegengestellt hat, wird von Bunge schon als die einzige Erklärung angenommen. Weitere Versuche, auf welche Bleile als zur Klärung des Widerspruches erforderlich hinweist, sind von Bunge gar nicht berücksichtigt worden. Bei der grossen Bedeutung, welche Bunge dem Blutzucker zuerkennt, müsste er sich doch die Frage stellen, woher bei Hungerthieren, woher bei mit Fett gefütterten Thieren der Blutzucker stammt? Der Gegenstand ist doch zu wichtig, um, wie Bunge es gethan, so einseitig auf Grund einiger beliebig ausgewählter Versuche erledigt zu werden, zumal wenn diese Versuche selbst in ganz anderem Sinne gedeutet werden können.

[1]) Abeles, Der physiologische Zuckergehalt des Blutes. Wiener med. Jahrbücher. 1875.

Blutarten den gleichen Zuckergehalt hatten. Der Schluss war auf Grundlage dieser Analysen nicht berechtigt, denn der durch die Lebervenen ins Cavagebiet gebrachte Zucker war dort so diluirt worden, dass er durch die Analyse nicht zur Erscheinung kommen konnte. Abeles hat auch in einer späteren Arbeit[1]) selbst erklärt, dass seine Versuche ein irriges Resultat herbeigeführt haben mochten, da er nie reines Lebervenenblut, sondern nur Herz- oder Cavablut mit dem der Pfortader verglichen habe. Er hat darum die Versuche über diesen Gegenstand wieder aufgenommen und zuerst genau nach der von mir ausgeführten modificirten v. Mering'schen Methode die beiden Blutarten gesammelt und ihren Zuckergehalt bestimmt.

Die nachstehende kleine Tabelle giebt die von Abeles erhaltenen Resultate:

Versuchs-nummer.	Carotisblut.	Vena port.	Vena hep.	Carotis II.
I.	0,120	0,102	0,200	—
II.	—	0,095	0,210	—
III.	—	0,124	0,345	0,200
IV.	0,142	0,139	0,375	0,250

In einem 5. Versuche wurde das Blut der V. jugul. mit dem der Lebervene verglichen, ersteres enthielt 0,155, letzteres 0,226 g Zucker. In Versuch III. war das Thier mit Morphium narkotisirt, in den übrigen Versuchen waren die Thiere nicht narkotisirt. Diese Thatsachen stimmen vollkommen mit den von mir gefundenen überein. Carotisblut und Portablut haben ungefähr den gleichen Zuckergehalt und das Lebervenenblut hat einen mehr als doppelt so grossen Zuckergehalt. Abeles fand auch meine Angaben bestätigt, dass der Zuckergehalt des Carotisblutes, welches nach der Entnahme des Lebervenenblutes

[1]) Abeles, Zur Frage der Zuckerbildung in der Leber. Wiener med. Jahrbücher. 1887.

gesammelt wird, beträchtlich grösser sei, als das vor der Entnahme des Lebervenenblutes gesammelte, er fand im Versuche III., dass das Carotisblut, welches nach der Entnahme des Lebervenenblutes gesammelt wurde, 0,200 pCt. Zucker enthalte, während das Portablut, also wahrscheinlich auch das Carotisblut, vor der Blutentnahme aus den Lebervenen 0,124 pCt. Zucker hatte; ebenso war im Versuche IV. (VI. in Abeles' Reihenfolge) der Zuckergehalt des Carotisblutes 0,142 pCt. und nach Entnahme des Lebervenenblutes 0,250 pCt. Als ich zuerst diese Beobachtung machte, habe ich darüber ins Klare zu kommen versucht, welcher von den verschiedenen Operationsakten, welche zur Gewinnung des Lebervenenblutes vorgenommen werden, diese Zuckervermehrung bewirkt haben könnte, und ich fand, dass dies durch die Unterbindung der V. cava im Bauchraume veranlasst sei, denn ich constatirte eine Zuckersteigerung im Carotisblut nach dieser Operation, wenn auch die Leber dabei nicht berührt wurde. Abeles meint aber, es könne diese Vermehrung des Zuckers im arteriellen Blute nach Unterbindung der Vena cava im Bauchraume nur eine Anzeige dafür sein, „dass auch die Vermehrung des Zuckergehaltes des Lebervenenblutes nur ein Product des Insults dieses Organs sei".

In dieser Ansicht wurde Abeles dadurch bestätigt, dass er in einer Reihe von Versuchen vergleichende Zuckerbestimmungen zwischen arteriellem oder venösem Blut und Lebervenenblut machte, bei welchen das Lebervenenblut durch directe Blutentnahme aus einer Lebervene nach der Methode Pal-Ikalowic gesammelt wurde. Das nach dieser Methode gewonnene Lebervenenblut enthielt zwar stets etwas mehr Zucker als das zum Vergleiche entnommene Blut einer anderen Gefässprovinz, aber die Differenz war nur eine sehr geringe, das Plus betrug kaum 20—30 pCt. Abeles hat in einigen Versuchen mehrere Portionen Blut durch die in eine Lebervene eingeführte Canüle entnommen und er fand die später entnommene stets zuckerreicher als die frühere, so enthielt im Versuche XI. die erste Blutprobe

0,116, die zweite 0,150 und die dritte 0,186 pCt. Zucker, im Versuche XII. enthielt die erste Probe 0,163, die zweite 0,252 pCt. Abeles hat auch nach der zweiten von mir angegebenen Methode, nämlich mittelst Stichcanüle, Blut aus der Lebervene gesammelt und dasselbe mit arteriellem Blute verglichen und er fand in zwei nach dieser Methode ausgeführten Versuchen nur eine sehr geringe Differenz zwischen dem Zuckergehalte des arteriellen und des Lebervenenblutes. Der Zuckergehalt des Lebervenenblutes wurde, wenn die Canüle einige Zeit liegen blieb und mehrere Blutportionen entnommen wurden, in den späteren Portionen grösser, so steigerte sich der Zuckergehalt einmal von 0,112 auf 0,142 pCt. (Versuch XIV.), ein anderesmal von 0,140 auf 0,193 pCt. (Versuch XV.). Dieses Anwachsen des Zuckers ist für Abeles ein Beweis, dass selbst die geringen Insulte, welche die letztgenannten Methoden mit sich bringen, bei dauernder Einwirkung den Zuckergehalt des Lebervenenblutes steigern, und er schloss daraus, „dass ein beträchtlicher Ueberschuss von Zucker im Lebervenenblute gegenüber dem aus einem anderen Gefässgebiete ein intramortaler (!) Vorgang und auf Rechnung des Insults zu setzen sei".

Ich habe, nachdem Abeles die Resultate seiner vergleichenden Zuckerbestimmungen nach der Methode Pal-Ikalowic mitgetheilt, gleichfalls einige Versuche nach dieser Methode ausgeführt, deren Resultat ich bereits früher mitgetheilt hatte; das Mittel aus diesen Untersuchungen war: Zuckergehalt des Pfortaderblutes 0,104, Zuckergehalt des Lebervenenblutes 0,234 pCt. Mittelst Einstichs (Methode B) hatte ich 33 Versuche ausgeführt und als Mittel fürs Pfortaderblut 0,136 und fürs Lebervenenblut 0,234 pCt. Zucker erhalten. Es war mir auffallend, dass Abeles in seinen Versuchen nach den beiden zuletzt genannten Methoden Resultate gefunden hat, die von den meinigen so verschieden waren, während er in seinen Versuchen nach der ersten von mir ausgeführten Methode (Unterbindung der V. cava im Brust- und Bauchraume) dieselbe Differenz zwischen den bei-

den Blutarten gefunden hatte, wie ich sie erhalten hatte. Ich prüfte nun, ob Abeles unter denselben Bedingungen, wie ich es gethan, seine Versuche ausgeführt hatte und fand, dass er die Versuche, bei denen er im Gegensatze zu mir so geringe Differenzen zwischen den beiden Blutarten erhalten, an chloroformirten Thieren ausgeführt hat, während alle meine Versuche an nichtanästhesirten Thieren angestellt waren. Ich habe in Folge dessen die früher angeführten Versuche an chloroformirten Thie- angestellt und fand nach allen 3 Methoden eine weit geringere Differenz im Zuckergehalte des Pfortader- und des Lebervenenblutes, es hatte also nicht, wie Abeles meinte, der geringere operative Eingriff die anomale Zuckerbildung gehemmt, es war vielmehr die Chloroformnarkose die Veranlassung, dass die normale Leberfunction beeinträchtigt war. Auch die Zuckervermehrung im Lebervenenblute des nach den Methoden B. und C. nach längerem Verweilen der Sonde oder der Stichcanüle gesammelten Blutes ist nicht als Folge eines länger dauernden Leberinsultes aufzufassen, sondern ist eine Folge der durch die gehemmte Ausströmung des Blutes veranlassten stärkeren Saturirung mit Leberzucker und ist dieses Zuckerplus nur ein Beweis mehr für die stetig vor sich gehende Zuckerbildung in der Leber. Ich habe[1]), wenn ich nach Einstich in die Lebervene oder nach Einführung einer Canüle von der V. jugul. in die Hohlvene nach Bernard das Pfortaderblut nach dem Lebervenenblute entnahm, den Zuckergehalt des Pfortaderblutes ebenso gross gefunden, wie den des Lebervenenblutes, was nie der Fall war, wenn ich die Sonde zurückgezogen hatte, ehe ich das Pfortaderblut sammelte. Ich deutete die Thatsache so, dass durch den gehemmten Blutabfluss ein Theil des Leberblutes nach rückwärts gegen die Pfortader ströme, und durch directe Versuche

[1]) Seegen, Ueber Rückstauung des Leberblutes etc. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1887. No. 19.

überzeugte ich mich, dass das Leberblut bei gehemmtem Abflusse durch die Pfortader zurückströme und mit Zucker reich beladen sei. Abeles hat manche seiner Beobachtungen durch ungenügende Controlversuche unrichtig gedeutet, und wurde er darum an der Folgerung irre, die sich auch für ihn anfangs aus seinen mit den meinigen vollkommen übereinstimmenden Versuchsresultaten ergaben, „dass die zuckerbildende Function der Leber durch dieselben erwiesen sei".

Ich möchte zum Schlusse nochmals resumiren, was eingewendet wird gegen die Resultate der vergleichenden Zuckerbestimmungen der beiden Leberblutarten und gegen die sich naturgemäss daraus ergebende Folgerung, dass die Leber Zucker bereite. Immer und immer und in den verschiedensten Tonarten tritt das Bedenken auf, dass das Zuckerplus, welches sich im Lebervenenblute findet, nur die Folge des operativen Eingriffes sein könne, dass also in demselben nicht das Produkt eines physiologischen Processes, sondern nur eine Anomalie, ein selbst veranlasstes Kunstprodukt zur Erscheinung komme. „Der Leberinsult", „die Handgriffe und deren Folgen, welche bei der Isolation der Lebervene in Anwendung kommen", „die abnorme Reizung", „die Störung im Leberkreislaufe" werden von den Forschern und Nichtforschern auf diesem Gebiete als die Motoren dieser anomalen Leberthätigkeit angesehen. Man erfährt nicht, wie man es sich zu denken hat, dass diese Eingriffe die anomale Leberthätigkeit veranlassen, da man doch kaum annehmen kann, dass eine Drüse durch einen äusseren Reiz oder durch Blutüberfüllung zu einer Secretion veranlasst werden soll, die ausserhalb ihrer physiologischen Leistungsfähigkeit liegt. Nur Bleile spricht sich dahin aus, „dass in Folge dieser Handgriffe sich ein Theil des in der Leber aufgespeicherten Glycogens in Zucker umgewandelt hätte". Einen Beweis dafür, dass die Leber des lebenden Thieres in Folge eines Reizes oder in Folge von Blutüberfüllung auf Kosten von

Aufnahme des Zuckers in's Blut. Directe Versuche haben die Unrichtigkeit dieser Anschauungen festgestellt. Bock und Hoffmann[1]) haben nachgewiesen, dass das Kaninchenblut gleich viel Zucker enthalte, wenn es unmittelbar nach der Aufregung des Aufbindens oder eine Stunde später, nachdem das Thier ruhig gelegen hat, entnommen wurde. Tieffenbach[2]) fand im Gegensatze zu Schiff, dass auch die tiefgehendsten Circulationsstörungen durch Gefässunterbindungen keinen Diabetes veranlassen. Aber alle diese Widerlegungen sind an und für sich unnöthig, seit es festgestellt ist, dass Zucker ein normaler Blutbestandtheil ist, dessen Vorhandensein von Aufregung oder Blutstagnation unabhängig ist. Es ist ferner die Grundanschauung, dass das Leberglycogen das Material für den Leberzucker bildet, durch meine Untersuchungen hinfällig geworden, es ist unzweifelhaft festgestellt, dass der Leberzucker anwächst, ohne dass der Glycogenbestand verändert wird, und ich habe in zahlreichen Versuchen nachgewiesen, dass die Leber, welche durch Blut leistungsfähig erhalten wird, nicht bloss Zucker bildet, ohne den Glycogenbestand anzutasten, sondern dass auch die Summe der Kohlehydrate vermehrt wird, dass also nebst Zucker wahrscheinlich Dextrin neu gebildet wird. Und die Leber, welche zu diesen Versuchen genommen wurde, wird in kleine Stücke geschnitten oder auch in der Fleischschneidemaschine zerkleinert. Diesen Thatsachen gegenüber klingt es eigenthümlich, die Zuckervermehrung im Lebervenenblute auf Umsetzung des Glycogens in Folge der durch den operativen Eingriff bewirkten Reizung der Leber beziehen zu wollen!

Jede auf experimentellem Wege gewonnene Thatsache muss mit scharfem kritischen Auge geprüft werden, und das um so mehr, wenn sich an dieselben Schlüsse von grosser Tragweite

[1]) l. c.
[2]) l. c.

knüpfen. Aber die Skepsis muss ihre Grenze haben, wenn ihr jeder solide Boden entzogen wird. Ich bemühte mich dies zu thun und ich darf annehmen, dass die Resultate meiner zahlreichen Untersuchungen des Pfortader- und Lebervenenblutes nun endgültig die Thatsache, dass die Zuckerbildung eine normale physiologische Function sei, festgestellt haben werden.

Ich möchte zum Schlusse für alle jene, welche diese vergleichenden Analysen versuchen wollen, noch angeben, welche der genannten Methoden zur Sammlung der beiden Blutarten ich für zweckmässiger halte, um reine, dem physiologischen Zustande entsprechende Resultate zu erhalten. Bei der ersten Methode der Unterbindung der Vena cava im Bauche und über dem Zwerchfelle wird die Lebercirculation nicht gestört, die Unterbindung im Brustraume erfolgt unmittelbar vor dem Momente, in welchem der Obturator aus der Canüle herausgezogen wird, der Abfluss des Leberblutes ist nicht gehemmt, er erfolgt im raschen Strahle durch die Canüle und in wenigen Secunden hat man soviel Blut gesammelt (50—60 ccm), als man für die Analysen braucht. Bei der zweiten Methode, Einstich einer Canüle in eine Lebervene, ist auch keine wesentliche Circulationsstörung gesetzt. Wenn man rasch in eine grosse Vene einsticht, erfolgt gleichfalls das Ausfliessen des Blutes im raschen Strome. Wer mit dieser Methode vertraut ist, wird sie der ersten vorziehen, weil es keiner complicirten Operation bedarf. Die dritte Methode, die von Pal-Ikalowic, das Einführen einer Canüle in eine Lebervene von der V. jugul. aus ist anscheinend die reinlichste und einfachste, es bedarf, mit Ausnahme der Unterbindung der V. jugularis, keines blutigen Eingriffes. Doch würde ich diese Methode am wenigsten empfehlen. Ich habe mich bei wiederholten Versuchen überzeugt, dass das Blut sehr langsam, oft nur tropfenweise durch die Canüle strömt, und da die Leber fort Zucker bereitet, ist es denkbar, dass dieses länger in der Leber weilende Blut mit

einer grösseren Zuckermenge als dem normalen Lebervenenblute entspricht, beladen zu Tage tritt. Als eine Grundbedingung, um wichtige, dem Leben entsprechende Resultate zu bekommen, ist es unerlässlich, welche Methode auch immer für Gewinnung des Lebervenenblutes angewendet wird, dass das zum Vergleiche herbeigezogene Blut, Pfortader- oder Carotisblut, zuerst entnommen und dann erst die Operationen, die zur Gewinnung des Lebervenenblutes nöthig sind, ausgeführt werden.

VII. Vorlesung.

Blutzucker. Natur desselben. Zuckergehalt des Blutes der verschiedenen Gefässprovinzen. Menge des in die Circulation gelangenden Zuckers.

Durch vielfache Beobachtungen war festgestellt, dass der im Blute vorhandene Zucker reducire, dass er Gährungsvermögen besitze und im Stande sei, den polarisirten Lichtstrahl nach rechts abzulenken. Mit den für physiologische Zwecke benutzten kleinen Blutmengen war es nicht möglich, über die Natur des Blutzuckers in's Klare zu kommen. Auf meine Veranlassung wurde im Laboratorium des Prof. E. Ludwig in Wien eine grössere Menge Ochsenblut verarbeitet zum Zwecke der Feststellung der Natur des Blutzuckers. Das aus dem Schlachthause kommende, defibrinirte Blut wurde in heisses Wasser eingetragen, etwas Essigsäure zugesetzt und durch lange dauerndes Kochen zur Coagulation gebracht. Die Flüssigkeit wurde durch Leinwand filtrirt, die Coagula abgepresst, die gewonnene Flüssigkeit mit dem Filtrat vereinigt und dieses durch Chlorblei gefällt. Nachdem sich der Niederschlag abgesetzt hatte, wurde wieder filtrirt und dem Filtrat Ammoniak zugesetzt. Der gewonnene Niederschlag wurde durch Schwefelwasserstoff zerlegt, filtrirt und im Vacuum bis auf 158 ccm eingeengt. In einem Theile des eingeengten Filtrats wurde der Zucker bestimmt, erstens mittelst Reduction einer auf Traubenzucker titrirten Fehling'schen Kupferlösung, zweitens durch Vergährung und

drittens mittelst eines für die Bestimmung von Traubenzucker construirten Polarisationsapparates von Soleil-Wentzke.

Durch Gährung wurde erhalten in 20 ccm 39,15 ccm Gas = 0,79 pCt. Zucker,
durch Reduction der Fehling'schen Lösung fanden wir = 0,81 „ „
mit dem Polarisationsapparate als Mittel aus drei Beobachtungsreihen . . . . . = 0,75 „ „

Die der Eudiometerröhre entnommene und filtrirte Flüssigkeit reducirte noch schwach die Fehling'sche Lösung. Die Ziffern der drei Bestimmungsmethoden stimmen gut überein und machen es zweifellos, dass der Blutzucker mit Traubenzucker identisch ist.

Nach Zucker im Blute wurde von Aerzten und Physiologen schon lange gefahndet. Zuerst richteten sich die Untersuchungen auf das Blut von Diabetikern, und während einige Untersucher den Zucker fanden, bestritten andere dessen Anwesenheit. Zunächst suchte man nach Zucker bei Thieren, welche mit Kohlehydraten gefüttert waren, und R. T. Thomson und Magendie fanden ungefähr um dieselbe Zeit (1845—1846) Zucker im Blute von Thieren, welche durch mehrere Tage ausschliesslich mit stärkemehlhaltiger Nahrung gefüttert waren. Mit Bernard's Entdeckung der Zuckerbildung in der Leber häuften sich die Untersuchungen auf Zuckergehalt des Blutes. Aber wunderbarerweise waren selbst bis auf die neueste Zeit die Resultate weit auseinandergehend, und während einige Untersucher den Zucker als einen nicht unbeträchtlichen, normalen Bestandtheil des Blutes erkannten, gelang es anderen, nur Spuren nachzuweisen, während wieder von anderen die Existenz des Zuckers unter normalen Verhältnissen vollständig geleugnet wurde. Ich sagte, diese Differenz in den Resultaten der Forschung sei wunderbar, denn es ist heute so einfach, Zucker im Blute mit solcher Sicherheit nachzuweisen, wie in einer wässerigen Zuckerlösung, und man glaubt geradezu vor einem Räthsel zu stehen, wenn man diese widersprechenden Angaben liest. Ich will, da die Frage heute wohl zu einem endgültigen Abschluss gekommen

ist, nicht die Geschichte dieser Irrfahrten hier niederlegen, sondern nur einige der wichtigsten Ergebnisse der Forschung mittheilen.

Bernard's erste Untersuchungen über Blutzucker waren wie die über Leberzucker an getödteten Thieren ausgeführt. Erst später hat er an dem Blute lebender Hunde Zuckerbestimmungen gemacht und fand als Resultat vieler Untersuchungen den Zuckergehalt des arteriellen Blutes zwischen 0,1—0,25 pCt. schwankend. Jeden höheren Zuckergehalt hält er als anormal und als Basis für Zuckerausscheidung im Harn. Bernard hat den Zuckergehalt unter verschiedenen Ernährungsbedingungen bestimmt und fand, dass diese ganz ohne Einfluss sind. Wesentlich verschieden ist nach seinen Untersuchungen der Zuckergehalt im arteriellen und venösen Systeme. So fand er bei verschiedenen Thieren:

A. axillaris.	V. axillaris.
0,120	0,109
A. cruralis.	V. cruralis.
0,145	0,078
0,151	0,189
0,125	0,099
Carotis.	Jugularis.
0,110	0,067
0,110	0,088
0,151	0,095

Zu ähnlichen, wenn auch viel kleineren Differenzen zwischen arteriellem und venösem Blute gelangte auch Chauveau[1]) bei Untersuchungen des Blutes von Pferden. Chauveau fand:

Carotisserum.	Jugularisserum.
pCt.	pCt.
0,080	0,066
0,078	0,068

Pavy, der ursprünglich nur Spuren von Zucker finden konnte,

[1]) Chauveau, Nouvelles recherches sur la question glycogenique. Compt. rend. 1856.

hat in seinen 20 Jahre später ausgeführten Untersuchungen einen beträchtlicheren Zuckergehalt nachweisen können. Er fand[1]) als Mittel von 5 Blutuntersuchungen bei Hund, Schaf und Ochs:

0,787 pM. Zucker
0,521 „ „
0,543 „ „

Dagegen fand er keine Differenz zwischen arteriellem und venösem Blute. Bei zwei chloroformirten Hunden fand er:

1.	Carotis	0,806 pM.
	V. jug.	0,808 „
2.	Carotis	0,854 „
	V. jug.	0,863 „

Bekannt ist, dass einige Anhänger Pavy's auch nicht die Spur von Zucker in dem dem Herzen entnommenen Blute nachweisen konnten, so McDonnell, Schiff u. A. McDonnell glaubt, dass man nur dann Spuren von Zucker finden könne, wenn das Thier bei der Blutentnahme Widerstand geleistet hat, und auch Pavy meint, er könne im vorhinein sagen, ob das Blut weniger oder mehr Zucker enthalte, je nachdem das Thier ruhig gewesen oder Widerstand geleistet hat.

Bock und Hoffmann[2]) machten Erfahrungen, die mit diesen Anschauungen im Widerspruche sind. Ihre Versuche wurden an Kaninchen ausgeführt, die sie aufgebunden hatten. Der Zuckergehalt in Procenten betrug bei den verschiedenen untersuchten Thieren:

I. 0,100	V. 0,074
II. 0,080	VI. 0,100
III. 0,089	VII. 0,084
IV. 0,079	VIII. 0,072

Bei einigen dieser Thiere, die aufgebunden blieben und mit

---

[1]) Pavy, On certain points connected with Diabetes. London 1878.
[2]) l. c.

Watte zugedeckt waren, wurden in mehreren aufeinander folgenden Stunden kleine Blutentziehungen gemacht. Die Zahlen waren entweder nur in geringem Grade schwankend, oder ergaben die späteren Blutentziehungen, die lange nach dem Aufbinden des Thieres und bei vollständigster Ruhe gemacht waren, etwas grössere Ziffern des Zuckergehaltes. Am gründlichsten ist die Annahme, dass der Zucker nur dann zum Vorschein komme, wenn das Thier bei der Blutentnahme sich sträube, dadurch widerlegt worden, dass jetzt schon eine grosse Zahl von Blutuntersuchungen an Menschen ausgeführt sind, von Abeles, v. Mering u. A., die alle einen beträchtlichen Zuckergehalt des Blutes ergaben. Die Blutentziehungen wurden entweder durch eine kleine Venaesection oder durch einen Schröpfkopf gewonnen, und, wie natürlich, hat das untersuchte Object sich auch nicht im geringsten gegen die Blutentnahme gesträubt, also von Widerstand konnte keine Rede sein.

Abeles[1]) hat zahlreiche Untersuchungen über den Zuckergehalt des Blutes gemacht. Er fand als Mittel von 10 Untersuchungen des Carotisblutes den Zuckergehalt = 0,049 pCt. Er untersuchte auch bei denselben Thieren das Blut des rechten Herzens und fand den Zuckergehalt mit dem der Carotis nahezu übereinstimmend. Das Mittel von 10 Untersuchungen an denselben Thieren ergab 0,054. Er machte auch vergleichende Analysen über den Zuckergehalt des Blutes aus dem rechten Herzen, aus der V. cava asc. und der V. porta und fand auch hier in 5 Versuchen einen übereinstimmenden Zuckergehalt von 0,053 pCt. Diese Versuchsergebnisse beweisen, dass das Blut in allen Gefässprovinzen nahezu denselben Zuckergehalt habe.

v. Mering[2]) hat vergleichende Analysen über den Zuckergehalt des Blutserums der Carotis und der V. jugul. ausgeführt. Er erhielt auf 100 Blut:

---

[1]) Der physiol. Zuckergehalt des Blutes, Wiener med. Jahrb. 1875.
[2]) l. c.

	Carotis.	Jugularis.
I.	0,171	0,150
II.	0,133	0,145
III.	0,280	0,205
IV.	0,143	0,151

Also: bei den geringen Schwankungen im Zuckergehalte der beiden Blutarten liegt einmal das Plus auf Seite des arteriellen und ein anderes Mal auf Seite des venösen Blutes.

Ich habe eine sehr grosse Zahl von Zuckerbestimmungen im Blute der verschiedensten Thiere (Kaninchen, Hunde, Schafe, Ochs, Kalb, Pferd) ausgeführt und auch, was bis jetzt nicht der Fall war, bei einer grossen Zahl lebender Menschen, sowohl bei Gesunden wie bei Diabetikern. Ausnahmslos findet sich Zucker in nicht unbeträchtlicher Menge. Der Gehalt schwankt zwischen 0,1 und 0,2 pCt. Einen Gehalt über 0,2 pCt. findet man nur ganz ausnahmsweise. Der grössere Theil meiner Untersuchungen erstreckte sich auf Hunde, bei denen ich gleichzeitig den Zuckergehalt des Pfortader- und Lebervenenblutes bestimmt habe. Die Versuche wurden unter den verschiedensten Ernährungsbedingungen ausgeführt und die nachfolgende kleine Tabelle enthält die Mittelwerthe in Procenten, die aus je 8—10 Versuchen gewonnen wurden.

	Carotis.	Porta.
Hungerversuche	0,157	0,147
Stärkefütterung	0,150	0,144
Zuckerfütterung	0,165	0,186
Zucker und Dextrin . .	0,176	0,256
Fleisch	0,155	0,141
Fett	0,128	0,114

Die Versuche lehren, dass der Zuckergehalt von der Ernährung nahezu unabhängig ist. Nur bei Fütterung mit Zucker und Dextrin, also mit jenen Körpern, die rasch resorbirt werden, ist das Pfortaderblut, das in den ersten Stunden nach der Fütterung entzogen wird, mit Zucker überladen und hat auch das arterielle Blut einen etwas grösseren Zuckergehalt. Dagegen

besteht zwischen Stärkefütterungs-, Fleischfütterungs- und Hungerversuchen nahezu kein Unterschied in Bezug auf den Zuckergehalt, und ich habe wiederholt gesehen, dass selbst Thiere, die dem Inanitionstode nahe waren, noch einen kaum verminderten Zuckergehalt erkennen liessen. Das zweite Ergebniss der Untersuchungen ist, dass das Pfortaderblut nur sehr wenig von dem Carotisblute verschieden ist. Ich habe auch vergleichende Untersuchungen zwischen dem Blute der Carotis und der V. jugularis ausgeführt, sowie zwischen dem Carotisblute und dem Blute aus dem rechten Herzen. Ich fand:

	Herzblut.	Carotisblut.
I.	0,114	0,107
II.	0,154	0,161
III.	0,153	0,145

ferner:

	Carotis.	V. jugularis.
I.	0,110	0,117
II.	0,127	0,107
III.	0,124	0,143

Die Versuche lehren, dass im Gegensatze zu Bernard's und Chauveau's Annahme und in Uebereinstimmung mit den Ergebnissen von Pavy u. A. kein bemerkenswerther Unterschied zwischen dem Zuckergehalt des arteriellen und des venösen Blutes besteht.

Meine Versuche an Menschen waren fast ausnahmslos an jungen, kräftigen, aber nicht wohlgenährten, weil meist arbeitslosen Handwerkern ausgeführt. Ich erhielt das für die Untersuchung bestimmte Blut durch einen oder zwei blutige Schröpfköpfe. Die Menge betrug zwischen 20 und 25 ccm. Diese wurden sogleich in ein bereitstehendes Schälchen gegeben, mit etwa dem achtfachen Wasservolumen diluirt, nach Schmidt-Mühlheim enteiweisst und in dem eingeengten Filtrate der Zucker mittelst Titre und häufig auch durch Gährung bestimmt. Die Bestimmung, insbesondere die mittelst Titrirung mit Fehling'scher Lösung, war, wie bereits erwähnt, so leicht aus-

führbar und in ihren Resultaten so schön, wie in einer wässerigen Zuckerlösung, und wer einige solche Versuche gemacht hat, für den ist es ganz unverständlich, wie Jemand, der mit chemischen Arbeiten vertraut ist, nicht im Stande ist, Zucker im Blute nachzuweisen.

Die nachstehende Tabelle giebt das Resultat von an Menschen ausgeführten Blutzuckerbestimmungen.

Versuchs-nummer.	Im Normalblute.	
	Stand, Alter in Jahren.	Zuckergehalt in pCt.
I.	Tagelöhner 20	0,174
II.	Lackirer 20	0,170
III.	Tapezierer 25	0,159
IV.	Bäcker 21	0,162
V.	Buchbinder 22	0,178
VI.	Hausknecht 20	0,180
VII.	Vergolder —	0,181
VIII.	Diener 30	0,160
IX.	Soldat 27	0,194
X.	Techniker —	0,125

Zweimal hatte ich Gelegenheit, das Blut von Kranken zu untersuchen, die beide dem Tode nahe waren, von denen der eine, aus Indien kommend, Leberabscesse hatte, die, wie die Autopsie zeigte, fast bis wallnussgross waren und einen Theil der Lebersubstanz zerstört hatten. Der Zuckergehalt, den ich fand, war = 0,115 pCt. Bei einer an Lebercarcinom leidenden Frau fand ich als Zuckergehalt 0,096 pCt.

Die Frage, ob der Zucker ein normaler Blutbestandtheil sei, ist wohl heute endgiltig entschieden, und wer noch etwa daran zweifeln sollte, braucht nur einem Menschen oder irgend einem beliebigen Thiere 15—20 ccm Blut zu entnehmen und nach der von mir angegebenen Methode eine Zuckerbestimmung zu machen. Es empfiehlt sich, kleine Mengen Blut, nicht über

50—60 ccm, zur Untersuchung zu nehmen, weil erstens nur dann die Enteiweissung leicht gelingt und weil man ferner nur dann im Stande ist, das Coagulum vollständig zu erschöpfen. Zweifellos wurden von einigen Forschern nur darum so kleine Zuckermengen gefunden, weil sie mit grossen Blutmengen arbeiteten und der grösste Theil des Zuckers in dem massenhaften Coagulum zurückgeblieben war. Ebenso wenig dürfte es heute mehr zweifelhaft sein, dass der Blutzucker aus der Leber stamme. Die grosse Zahl vergleichender Bestimmungen des Zuckergehaltes des Pfortader- und des Lebervenenblutes lehrt, dass ununterbrochen durch die Lebervene Zucker in die Circulation gebracht werde, und wenn es auch noch eines weiteren Beweises bedürfte, haben die Ausschaltungsversuche von Minkowski, von Bock und Hoffmann und von mir, auf die wir später wieder ausführlich zurückkommen, noch in anderer Form bestätigt, dass die Leber die einzige Quelle des Blutzuckers sei.

Durch meine Versuche ist ermittelt, dass der Zuckergehalt des Lebervenenblutes nahezu doppelt so gross sei, als der des Pfortaderblutes, und dass im Durchschnitte das Blut in der Leber 0,1 pCt. Zucker aufnimmt. Aber diese Ziffer genügt nicht, um einen Einblick in die Grösse der Zuckerausfuhr zu geben, oder mit anderen Worten, um uns zu sagen, wie viel Zucker in einer bestimmten Zeiteinheit aus der Leber in's Blut gelangt, und es kommt vor Allem darauf an, diese Grösse kennen zu lernen, um über die Bedeutung, welche die Zuckerbildung in der Leber für die Thierökonomie hat, in's Klare zu kommen.

Die Grösse der Zuckerausfuhr innerhalb einer Zeiteinheit wäre nur dann mit Sicherheit zu bestimmen, wenn man die Menge des Blutes kennen würde, die innerhalb dieser Zeiteinheit aus der Leber in den Kreislauf gelangt.

Man hat es in verschiedener Weise versucht, zu einer annähernd richtigen Vorstellung zu kommen über die Blutmenge, die in einer Zeiteinheit durch die Leber strömt. Diese ist das

Product aus zwei Componenten: aus der Geschwindigkeit des Blutstromes in der Leber und aus dem Blutvolumen dieses Organes. Flügge[1]) hat durch Versuche ermittelt, dass die Circulation von einer Mesenterialvene durch die Leber und zurück doppelt so viel Zeit in Anspruch nimmt, als die Vollendung eines gewöhnlichen Kreislaufes von einer Körpervene durch die Lunge zur Körperarterie. Die Hälfte dieser Zeit nimmt er für den Kreislauf durch die Leber an und hat daraus und aus der genau festgestellten Blutmenge der Leber berechnet, dass z. B. bei einem Hunde von 20 kg Körperwicht 720 l Blut innerhalb 24 Stunden die Leber passiren.

Heidenhain[2]) berechnete die Blutcirculation durch die Leber in folgender Weise: Ein Hund von 8 kg besitzt 615 g Blut. Sein Kreislauf dauert 13 Secunden. Die Leber beziffert sich auf ein 28stel des Körpergewichtes. Es würden durch die Leber, einen gleichmässig auf den ganzen Körper vetheilten Blutstrom vorausgesetzt, in 13 Secunden $^{615}/_{28}$ = 22 g Blut strömen, d. h. in 24 Stunden 146,2 g. Heidenhain setzt hinzu, dass beim Blutreichthum der Leber, der grösser ist als der in anderen Organen, diese Blutmenge eher zu niedrig als zu hoch zei. „Die Ziffer von 22 g in 13 Secunden oder 1,7 g in einer Secunde liegt innerhalb der Werthe, welche v. Basch durch directe Messungen bei Aderlässen gefunden hat.“ Basch giebt nicht an, wie gross die Thiere waren, bei welchen er die Ausströmungsgeschwindigkeit gemessen.

v. Mering[3]) sammelte in einem Versuche aus der V. splenica 240 ccm Blut in einer Minute, dieses giebt für 24 Stunden 245,6 l Blut, und v. Mering berechnet auf dieser Grundlage die Menge von Zucker, die das Blut der Pfortader innerhalb

---

[1]) C. Flügge, Ueber den Nachweis des Stoffwechsels in der Leber. Zeitschr. f. Biol. Bd. XIII.

[2]) Heidenhain, Physiologie der Absonderungsorgane. Hermann's Physiologie. Bd. V.

[3]) l. c.

einer gewissen Zeit aus dem Darm hätte fortführen können. Das Gewicht des Hundes ist nicht angegeben, es heisst bloss „bei einem etwas über mittelgrossen Hunde".

Bleile[1]) berechnet umgekehrt aus der Menge Nahrungszucker, welcher innerhalb einer bestimmen Zeit aus dem Darm verschwunden ist, dass innerhalb einer Minute über 380 ccm Blut aus dem Darm in die Leber geflossen sein müssten, d. i. = 547,2 l in 24 Stunden. „Wenn wir es nun auch dahingestellt sein lassen, ob eine solche Blutmasse durch die Darmwand eines Hundes von 10,5 kg Körpergewicht fliesst, so können wir andererseits nicht bezweifeln, dass der Strom durch das Portalsystem ein mächtiger ist."

Ich habe es auf experimentellem Wege versucht, mir Einsicht zu schaffen über die Blutmenge, welche in einer Zeiteinheit durch die Leber strömt und zwar dadurch, dass ich darüber Aufschluss zu gewinnen suchte, wie viel Blut innerhalb einer Zeiteinheit durch die Pfortader in die Leber einströmt. Die Versuche wurden in Gemeinschaft mit v. Basch an 3 Thieren ausgeführt, und zwar waren die Thiere curarisirt, um heftige Bewegungen des Thieres und in deren Folge unregelmässiges Ausströmen zu vermeiden. Der Bauch wurde weit geöffnet, der Stamm der Pfortader aufgesucht, ein durch einen Ligaturstab gezogener Faden um die Pfortader geschlungen, die Wunde zusammengenäht, so dass nur der Ligaturstab hervorragte; darauf wurde ganz in der Weise, wie ich es früher bei der Darlegung der Methode zur Gewinnung des Pfortaderblutes beschrieben, eine Canüle von der Milzvene aus gegen den Stamm der Pfortader vorgeschoben und diese abgeschnürt. Das ausströmende Blut wurde in 50 ccm haltenden Cylindern gesammelt und mittelst Metronom die Secundenzahl notirt, welche das Anfüllen eines jeden Cylinders gedauert hatte. Das Blut floss in raschem Strome, welcher in der ersten Minute nur

[1]) l. c.

wenig an Intensität verlor. Allmälig und in dem Maasse, als das Thier durch die verlorene Blutmenge erschöpft war, wurde der Blutstrom schwächer und die Zeit, innerhalb welcher ein Cylinder gefüllt war, wurde nun länger. Ich zog das Mittel aus den Zahlen, welche die Zeitmaasse angeben, innerhalb welcher die drei ersten Cylinder gefüllt wurden und die nur wenig von einander differirten, weil nur diese annähernd den Verhältnissen im Leben entsprechen, und berechnete daraus die Ausflussmenge innerhalb einer bestimmten Zeiteinheit.

Da es vorauszusehen war, dass die Ausflussgeschwindigkeit nach der Grösse des Thieres variire, machte ich meine Versuche an Thieren, deren Körpergewicht verschieden war.

Versuch I.

Das Thier, 7 kg schwer, war mit Fleisch gefüttert. Letzte Fütterung 3 Stunden vor dem Versuche. Das Füllen der vier je 50 ccm haltenden Cylinder dauerte

a) 22 Secunden
b) 24 „
c) 26 „
d) 54 „

Als Mittel aus den drei ersten Proben ergiebt sich als Ausflussgeschwindigkeit 2,08 ccm für eine Secunde, 124,8 ccm in einer Minute = 7,488 Liter per Stunde = 179,7 Liter in 24 Stunden.

Versuch II.

Thier 10 kg schwer, ganz wie früher behandelt.

a) 35 Secunden
b) 17 „
c) 20 „
d) 52 „

Bei der ersten Ausströmung war das elastische Ausflussrohr wahrscheinlich etwas geknickt. Ich habe das Mittel aus

II. und III. genommen, es ergiebt als Stromgeschwindigkeit 4,7 ccm per Secunde = 162 ccm per Minute = 9,7 Liter per Stunde = 233 Liter per 24 Stunden.

Die Leber des Thieres wog 360 g.

Versuch III.

Thier 41 kg schwer, wie früher behandelt. Nur wurden hier zum Ansammeln der ersten Blutportionen grössere Cylinder genommen. Da das Blut sehr rasch strömte und die Theilstriche 100 und 50 nicht einzuhalten waren, wurde die ausgeströmte Blutmenge nachträglich genau gemessen. Leider hatten wir bei den drei ersten Sammlungen vergessen, den um die V. porta geschlungenen, durch den Ligaturstab gezogenen Faden anzuziehen, so dass die drei ersten Sammlungen bei offener Pfortader stattfanden. Die zwei letzten Portionen sind bei geschlossener Pfortader gesammelt. Wir nahmen das Mittel aus diesen zwei Portionen, welches gewiss unter der Wirklichkeit ist, weil wahrsaheinlich, nachdem bereits ziemlich viel Blut abgeflossen war, die Ausflussgeschwindigkeit schon etwas abgenommen hatte.

a) 110 ccm	Offene Vena porta	. . .	30	Secunden
b) 110 „		. . .	35	„
c) 56 „		. . .	25	„
d) 57 „	Geschlossene Pfortader	. . .	11	„
e) 56 „		. . .	12	„

In 23 Secunden flossen 113 ccm, also per Secunde 4,9 ccm = 294 ccm per Minute = 17,6 Liter per Stunde = 433,3 Liter in 24 Stunden.

Die Leber wog 1000 g.

Da ich mir den Einwurf machen musste, dass die gefundene Ziffer den Verhältnissen im Leben nicht entspreche, weil in diesen Versuchen das Blut frei ausströmen konnte, ohne einem Hinderniss zu begegnen, während das Einströmen in die Leber in Folge des verwickelten Capillarsystems gewiss lang-

samer von statten geht, habe ich in einer zweiten Versuchsreihe das Blut unter einem Drucke von 8,2 mm Hg ausströmen lassen, was annähernd dem Drucke entspricht, unter welchem das Blut in die Leber einströmt. Es stellt sich bei diesen Versuchen heraus, dass bei einem Hunde von 10 kg Körpergewicht 59 ccm Blut innerhalb 30 Secunden durch die Leber strömen. Es giebt dies für 24 Stunden eine Blutmenge von 144 Litern. Wenn ich bedenke, dass bei diesen Versuchen die Milzvene abgebunden war, dass also das Blut aus der Milz nicht in die Pfortader strömen konnte, was auch ein rasches Anschwellen der Milz zur Folge hatte, wenn ferner in Erwägung gezogen wird, dass das aus der Leberarterie in die Leber gelangende und durch die Lebervenen ausströmende Blut nicht in Rechnung gezogen ist, ist es wohl unzweifelhaft, dass die Menge des die Leber durchströmenden Blutes weit grösser ist, als ich auf Grundlage dieser Versuche annahm. Das Blut nimmt bei seinem Durchströmen durch die Leber im Durchschnitte 0,1 g Zucker auf. Es wurden also bei einem Thiere von 10 kg Körpergewicht circa 144 g Zucker innerhalb 24 Stunden aus der Leber in die Circulation gebracht. Wenn ich selbst die geringste Zahl, die ich — und zwar ganz ausnahmsweise — als Zuckerzunahme des Lebervenenblutes gefunden, nämlich 0,05 g, als Grundlage für die Berechnung nehme, würden noch immer 70—80 g Zucker aus der Leber des 10 kg schweren Thieres innerhalb 24 Stunden in die Circulation gebracht. Die Blutmenge eines Thieres steht im Verhältniss zum Körpergewicht; sie beträgt circa $^1/_{13}$ des Körpergewichtes. Bei einem Menschen von 70—80 kg Gewicht werden also täglich 700—800 g Zucker in der Leber gebildet und in die Circulation gebracht, vorausgesetzt, dass die Grösse der Zuckerbildung in der Leber die gleiche ist wie beim Hunde. Natürlich wird es nie gelingen, diese Thatsache experimentell zu beweisen, aber es liegt doch kaum ein Grund vor, daran zu zweifeln. Schon der Umstand, dass der Zuckergehalt des Blutes beim Menschen nicht geringer, ja eher etwas grösser ist, als bei

den anderen von mir untersuchten Thieren (Hund, Kalb, Ochs u. s. w.), macht es wohl mehr als wahrscheinlich, dass die Grösse der Zuckerbildung nicht geringer ist als bei jenen Thieren, bei welchen der Umfang dieser Bildung durch directe Versuche bestimmt werden konnte.

Die Grösse der Zuckerbildung in der Leber und die Zuckermenge, welche von der Leber innerhalb einer Zeiteinheit, z. B. in 24 Stunden, in's Blut geführt wird, ist eine überraschend grosse, und selbst jene Physiologen, welche sich nicht bloss mit der Thatsache, dass das Blut Zucker als normalen Bestandtheil führe, vertraut gemacht haben, sondern die, meinen Untersuchungen Rechnung tragend, die Leber als die Bildungsstätte dieses Zuckers anerkennen, können es noch nicht in sich aufnehmen, dass diese Zuckerausfuhr eine so bedeutende sei. Und doch ist es vor Allem nöthig, klar zu erkennen, wie gross die Zuckerbildung sei, um ihre Bedeutung für die Oekonomie des Thierlebens zu erkennen. Es liegt in der Natur der Sache, dass es uns nie möglich sein wird, die Zuckerbildung in der Leber und die Ausführung des Zuckers fortgesetzt während eines langen Zeitraumes zu beobachten, wie wir dies mit Rücksicht auf andere Secretionsproducte zu thun vermögen.

Wir haben zwei Factoren als Grundlage für unsere Erkenntniss über die Grösse der Zuckerausfuhr: 1. die Blutmenge, welche durch die Leber strömt, und 2. die Zuckermenge, welche dieses Blut in der Leber aufgenommen hat, oder mit anderen Worten, die Grösse des Blutstromes und die Grösse seiner Befrachtung. Die Grösse des Blutstromes können wir, wie wir dies früher mitgetheilt haben, nach verschiedenen Methoden und selbst durch directe Messung annähernd feststellen. Ich habe die Blutströmung durch die Leber auf Grundlage der experimentell festgestellten Grösse der Einfuhr des Darmblutes berechnet, und wenn meine Ziffer nicht der Wirklichkeit entspricht, steht sie in jedem Falle weit unter als über derselben und ist sie weit kleiner, als sie von allen Anderen, die die Grösse der Blutströmung durch die Leber zu erforschen suchten, ange-

nommen wurde. Für die Grösse der Zuckeraufnahme in der Leber wurde das kleinste Zuckerplus, welches unter mehr als 60 Versuchen an 60 Thieren in der Lebervene gefunden, als Basis angenommen. Gegen diese Annahme lässt sich nun einwenden, dass wir keine Garantie dafür haben, dass die Mehrbefrachtung, die wir ausnahmslos gefunden haben, auch wirklich der Ausdruck sei für die stetige Zuckerausfuhr. Es ist ja denkbar, dass die Zuckerbildung ebenso wie jede andere Drüsenthätigkeit, durch verschiedene Lebensbedingungen angeregt, in ihrer Grösse wechselnd sei und dass sie zuweilen selbst stille stehen kann, d. h. mit anderen Worten, dass die Zuckerbildung weder eine continuirliche, noch eine gleichmässige sei. Durch directe Versuche lassen sich, wie gesagt, diese Zweifel nicht lösen, da wir nie die Mittel haben werden, die Leberthätigkeit nach dieser Richtung durch einen langen Zeitraum zu beobachten und immer nur gleichsam auf Stichproben angewiesen sein werden. Aber wir können doch bei richtiger Beobachtung eine nicht unbeträchtliche Zahl von Beweisen dafür erbringen, dass die Zuckerbildung eine continuirliche, niemals unterbrochene ist. Der erste Beweis liegt darin, dass wir in der grossen Anzahl von Versuchen auch nicht ein einziges Mal den Zuckergehalt des Lebervenenblutes mit dem des Pfortaderblutes gleich gefunden, stets war ersteres zuckerreicher, und doch waren diese Versuche unter den verschiedensten Ernährungsbedingungen ausgeführt, an Thieren die von der Strasse nach kümmerlicher Ernährung zu uns gebracht wurden, an solchen die bei uns durch viele Tage sehr gut gefüttert waren, und zwar entweder unmittelbar nach reichlicher Nahrungsaufnahme, oder 15—18 Stunden nach der Fütterung, endlich auch an solchen Thieren, die 8—10 Tage gehungert hatten und die dem Inanitionstode nahe waren.

Bei der grossen Anzahl von Thieren, an denen diese Versuche angestellt wurden, müsste man doch auch einmal auf die Periode des Stillstandes in der Zuckerbildung gestossen sein, wenn ein solcher wirklich existirte. Der zweite Beweis liegt

darin, dass der Zuckergehalt des Blutes unter den verschiedensten Ernährungsbedingungen in so enger Grenze schwankt. Bei den Hungerthieren, bei den mit Stärke und bei den mit Fleisch gefütterten Thieren schwankt der Zuckergehalt des arteriellen Blutes zwischen 0,150—0,160. In meinen Blutuntersuchungen bei Menschen schwankt der Zuckergehalt zwischen 0,160 und 0,180. Es geht daraus hervor, dass eine bestimmte Zuckermenge im Blute vorhanden sein muss. Wenn wir nun bedenken, dass, wie wir später auf Grundlage von Versuchen erfahren werden, die Zuckerumsetzung ununterbrochen von Statten geht, muss gewiss Vorsorge dafür getroffen sein, dass auch der Ersatz für den Zuckerverbrauch ununterbrochen geboten werde, dass also ununterbrochen neugebildeter Zucker dem Blute zuströme. Endlich scheint mir drittens die Stetigkeit der Zuckerbildung bewiesen zu sein durch das rasche Anwachsen des Zuckers in der Leber des frisch getödteten Thieres. Dass diese Zuckerbildung nicht eine Leichenerscheinung sei, sondern dass sie die Fortsetzung der Thätigkeit der lebenden Zelle sei, ist wohl durch meine Versuche über jeden Zweifel festgestellt. Da aber dieses rasche Anwachsen des Zuckers ausnahmslos in jeder Leber stattfindet, da überhaupt nahezu die Hälfte der Zuckerzunahme in der Leber des getödteten Thieres auf die erste Stunde trifft, in welcher die Zelle noch am leistungsfähigsten ist, können wir darin mit Recht einen Beweis dafür sehen, dass diese Thätigkeit überhaupt einen Theil des Zellenlebens ausmacht und ebenso lange andauert, als das Leben der Zelle selbst besteht.

Wenn es wohl auch kaum einem Zweifel unterliegt, dass die Zuckerbildung eine stetige, ununterbrochene ist, dürfte es doch wahrscheinlich sein, dass die Intensität der Function eine wechselnde ist und dass vielfache Factoren auf diese Intensität Einfluss nehmen. Da wir die Secretion selbst nicht andauernd beobachten können, wäre es wünschenswerth, den Zuckergehalt des arteriellen Blutes desselben Thieres unter den verschiedensten

Bedingungen, bei Ruhe und Arbeit, bei wechselnder Temperatur der äusseren Umgebung etc. zu bestimmen. Die ziemlich weit auseinander liegenden Ziffern der Zuckerzunahme im Lebervenenblute sind vielleicht der Ausdruck für die verschiedenen Intensitätsstadien der Zuckerbereitung. Ich wäre berechtigt gewesen, das Mittel aus diesen gefundenen Ziffern als mittlere Zuckerausfuhr anzunehmen. Ich habe es nicht gethan und habe die kleinste Ziffer der Zuckerzunahme, die ich gefunden, also 0,05 als Befrachtungsgrösse angenommen und bin damit gewiss weit unter der Wirklichkeit geblieben.

Die Rechnung, durch welche wir constatirt haben, dass durch das Blut eines erwachsenen Menschen viele hundert Gramm Zucker im Laufe von 24 Stunden ausgeführt wurden, gründet sich auf Ziffern, die durch genau beobachtete Thatsachen gewonnen wurden, und wenn unserer Rechnung ein Fehler anhaftet, ist es der, dass wir die Ziffern der Blutbewegung durch die Leber und die Zuckeraufnahme daselbst kleiner angenommen haben, als den Beobachtungen entsprechend war. Wir dürfen es daher mit Bestimmtheit aussprechen, dass die Zuckerbildung in der Leber eine Function von grossem Umfange ist, und wenn wir berücksichtigen, wie viel Ernährungsmaterial für die Beschaffung dieses Zuckers verbraucht werden muss, können wir auch schon jetzt sagen, dass die Zuckerbildung in der Leber eine sehr wichtige Function des Stoffumsatzes bildet.

VIII. Vorlesung.

Material für die Bildung des Leberzuckers. Bernard's Ansicht, dass der Zucker aus Glycogen gebildet wird. Versuche, welche die Unabhängigkeit der Zuckerbildung von Glycogen beweisen. Einwürfe von Böhm und Hoffmann u. A. Experimenteller Nachweis von Zuckerbildung bei gleichzeitiger Hemmung des Glycogenschwundes in der lebend erhaltenen Leber.

Als Bernard zuerst die Entdeckung gemacht hatte, dass die Leber Zucker bilde, glaubte er, der Zucker stamme aus Blutbestandtheilen. Mit der Entdeckung des thierischen Amylums in der Leber war es für ihn ausgemacht, dass dieses das Material für die Zuckerbildung sei. Den Beweis für diesen Zusammenhang hatte er nie erbracht. Seine als unzweifelhaft dargestellte Annahme gründete sich nur auf die Analogie des thierischen Amylums mit dem aus dem Pflanzenreiche stammenden Stärkemehl. Wie dieses in der keimenden Pflanze durch ein Ferment, die Diastase, in Zucker umgewandelt werde — nach Bernard in Traubenzucker —, so wird auch das in der Leber gebildete thierische Amylum durch ein in der Leber vorhandenes Ferment in Zucker umgesetzt. „Die Zuckerbildung", so schliesst er seine Mittheilung an die Academie[1]), „zerfällt demnach in zwei Phasen. Die eine, die vitale, ist die Production oder Secretion des Glycogens; die zweite ist

[1]) Compt. rend. de l'Académie des Sciences. Bd. XLIV. 1855.

chemischer Natur, sie kann sich ebensowohl innerhalb des lebenden Organismus wie ausserhalb desselben oder nach dem Tode abspielen und besteht in der Umwandlung des Glycogens in Zucker mit Hülfe eines Ferments."

Durch Versuche, die ich in einer früheren Vorlesung mitgetheilt habe, war nachgewiesen worden, dass der aus Glycogen mit Hülfe von Fermenten gebildete Zucker nicht Traubenzucker sei, während andererseits der in der Leber gebildete Zucker als Traubenzucker erkannt wurde. Dadurch hatte die Analogie, die Bernard zur eigentlichen Basis für seine Annahme machte, dass das Glycogen die Quelle des Leberzuckers sei, eine wesentliche Stütze verloren. Diese Analogie war für uns völlig hinfällig, als wir auf Grundlage unserer Versuche erkennen mussten, dass die Leber kein ihr zukommendes specifisches Ferment besitze, dass sie nur jene minimale diastatische Wirkung zu üben im Stande sei, die allen Eiweisskörpern gemeinsam ist, die aber lange nicht ausreicht, um jene intensive Zuckerbildung zu erklären, die in der Leber des getödteten Thieres vor unseren Augen abläuft. Da wir aber noch immer nicht an der Richtigkeit der Anschauung, dass der Zucker aus Glycogen stamme, zweifelten, versuchten wir[1]), ob etwa durch die in der Leber nachgewiesenen oder aus ihr gewonnenen Säuren eine Umwandlung des Glycogens in Zucker bewirkt werden könnte. Wir fanden in der Leber Milchsäure, Essigsäure und Ameisensäure. Wir kochten sehr schwache Glycogenlösungen mit diesen Säuren. Durch die Milchsäure verlor die Glycogenlösung theilweise die Opalescenz, aber die Flüssigkeit reducirte nicht. Die anderen Säuren blieben wirkungslos. Nach diesen umher tastenden Versuchen, die zum Ausgangspunkte hatten, das Agens zu finden, durch welches das Leberglycogen in Zucker umgewandelt wird, kam uns der nach damaliger Anschauung ketzerische Gedanke,

---

[1]) Seegen und Kratschmer, Ueber Zuckerbildung in der Leber. I. u. II. Pflüger's Arch. Bd. 22 u. 24.

ob es denn ausgemacht sei, dass der Leberzucker aus dem Leberamylum entstehe. Bernard hat, wie bereits erwähnt, diese Quelle für die Zuckerbildung in der Leber als selbstverständlich angenommen, und der einzige Beweis für dieselbe war, dass er das Leberamylum ausserhalb der Leber mit Hülfe von Fermenten so rasch in Zucker umwandeln konnte. Es handelte sich für ihn nur darum, das in der Leber wirkende Ferment zu ermitteln. Er verlegte dieses zuerst ins circulirende Blut, später meinte er, mittelst Glycerinextracts nach Wittich's Methode in der Leber ein eigenes Ferment gefunden zu haben. Für alle späteren Forscher, sowohl für jene, die die Zuckerbildung in der Leber als eine Lebensfunction ansahen, wie für Pavy und seine Anhänger, die die Zuckerbildung in der Leber nur als Leichenerscheinung gelten liessen, war das Glycogen das Material für diese Zuckerbildung, und der Streit drehte sich nur darum, ob das Ferment schon im Leben vorhanden sei oder erst nach dem Tode zur Wirksamkeit käme, wie es beschaffen sei und wo es seinen Sitz habe. Ein directer Beweis für die Entstehung des Zuckers in der Leber intra vitam oder post mortem aus dem Leberamylum ist von keiner Seite erbracht worden. Der directe Beweis für die Entstehung des Zuckers in der Leber aus dem Glycogen müsste darin bestehen, nachzuweisen, dass das Leberglycogen in dem Maasse abnimmt als der Zucker zunimmt. Wenn dieser Zusammenhang nicht festgestellt ist, ist der Beweis nicht erbracht; wenn aber umgekehrt nachgewiesen wird, dass der Leberzucker zunimmt, während das Glycogen unverändert bleibt, ist dadurch auch festgestellt, dass die Zuckerbildung, von dem Glycogen unabhängig, aus einer anderen Quelle stammen muss. Es war also unsere Aufgabe klar vorgezeichnet, wir mussten nachweisen, dass die Zuckerbildung mit der Glycogenumsetzung gleichen Schritt halte oder dass sie von dieser unabhängig vor sich gehe.

Durch viele Forscher, speciell durch Schiff u. A. war es

bekannt, dass der Zuckergehalt der Leber vom Momente der Tödtung des Thieres stetig zunehme. Unsere Versuche hatten uns gelehrt, dass die grösste Zunahme in die ersten 24 Stunden nach dem Tode falle. Der Plan unserer Arbeit war also folgender: An einem gewogenen Stück Leber, welches dem eben getödteten oder lebenden Thiere entnommen war, wurde der Gehalt an Zucker und Glycogen festgestellt. Die übrige Leber wurde sogleich in mehrere Stücke getheilt, diese gewogen und nach Ablauf verschiedener Zeitfristen gleichfalls Zucker- und Glycogengehalt bestimmt. So wurde das Stück II. nach einer Stunde, das Stück III. nach 24 Stunden, das Stück IV. nach 48 Stunden auf Zucker- und Glycogengehalt untersucht und so die Ziffern für die Feststellung des Verhältnisses zwischen Zucker und Glycogen gewonnen. Die Grundbedingung für den Werth dieser Versuche ist es, den gesammten Zucker- und Glycogengehalt jedes einzelnen Leberstückes zu erhalten, und die Erfüllung dieser Bedingung machte diese Versuche so schwierig; denn das gänzliche Erschöpfen der Leber ist eine ebenso langwierige wie mühevolle Arbeit. Ich habe in einer früheren Vorlesung die Methode angegeben, nach welcher es gelingt, das vollständige Erschöpfen zu bewerkstelligen. Ich habe ferner angegeben, in welcher Weise wir den Gehalt an Zucker und Kohlehydraten in jedem einzelnen Leberstücke festgestellt haben. Ich möchte nur nochmals in wenigen Worten erwähnen, wie dies geschehen. Die gewogene Leber wurde rasch in siedendes Wasser eingetragen, durch 10—15 Minuten gekocht, in der Reibschale fein zerrieben, der Brei wieder in das kochende Wasser eingetragen, noch durch einige Minuten gekocht, dann durch ein Seihtuch filtrirt, abgepresst, der Rückstand mittelst eines scharfen Löffels abgekratzt, in der Reibschale mit etwas Wasser verrieben, der Brei wieder in heisses Wasser eingetragen, aufgekocht, abermals abgeseiht und dieser Vorgang solange fortgesetzt, bis das Filtrat nahezu wasserhell war. Dann wurde das Seihtuch gewaschen, das Waschwasser mit den Decocten ver-

einigt, durch das getrocknete Tuch das letzte Decoct filtrirt und das Tuch mit dem Leberbrei zuerst mit der Hand ausgedrückt und dann in der Presse scharf abgepresst. Diese letzte kleine, aus der Presse abströmende Flüssigkeit wurde mittelst Fehling'scher Lösung auf Zucker und mittelst Alkohol auf Glycogen geprüft. Wenn die Fehling'sche Flüssigkeit auch nicht die Spur einer Reduction zeigte und wenn der Alkohol keine weisse Trübung bewirkte, war die Leber erschöpft, während im entgegengesetzten Falle die Procedur fortgesetzt werden müsste. Die vereinigten Decocte wurden bis auf etwa 300 ccm eingeengt; davon wurden a) 50 ccm mit der zehnfachen Menge 93proc. Alkohols versetzt, durch 24 Stunden stehen gelassen, filtrirt, das alkoholische Filtrat bis zur Trockene eingeengt, der Rückstand im Wasser gelöst und in der gemessenen und filtrirten Lösung der Zucker durch Titrirung mit Fehling'scher Lösung bestimmt. b) In einer zweiten Portion wurde das Glycogen bestimmt und zwar α) indirect dadurch, dass etwa 10 bis 20 ccm mit 2 oder 4 ccm einer 10proc. Salzsäure versetzt, in eine Glasröhre eingeschmolzen und durch 10—12 Stunden im Wasserbade erhitzt wurden. Nach dieser Zeit wurde in der aus der Röhre genommenen neutralisirten, gemessenen und filtrirten Flüssigkeit der Zucker bestimmt. Die Differenz zwischen dem jetzt erhaltenen Gesammtzucker und dem ursprünglich erhaltenen Leberzucker gab die Menge der in der Leber vorhanden gewesenen Kohlehydrate. β) Die Kohlehydrate wurden direct nach Brücke's Methode bestimmt mit der Modification, dass zur Fällung hochgradiger Alkohol angewendet wurde, um auch das vorhandene Dextrin zu erhalten.

Ehe wir an die Ausführung unserer Versuche gingen, war aber noch eine wichtige Vorfrage zu erledigen, nämlich die, ob der Glycogengehalt in allen Leberpartien ein gleicher ist und ob die Zuckerbildung in der gesammten Leber gleichmässig von Statten geht. Das Plus oder Minus des Zucker- und Glycogengehaltes der zu verschiedenen Zeiten untersuchten Leberstücke

gestattet nur dann Schlüsse auf Zuckerzunahme oder Glycogenabnahme in der ganzen Leber, wenn von vornherein festgestellt ist, dass die Leber nach diesen beiden Richtungen als quantitativ ganz gleichmässig zusammengesetzt zu betrachten ist. v. Wittich[1]) hat aus theoretischen Gründen an der Gleichmässigkeit der glycogenen Function in der ganzen Leber gezweifelt. Er hat, um darüber ins Klare zu kommen, in Versuchen an drei Kaninchen den Glycogengehalt eines unmittelbar nach Eröffnung des Bauches excidirten Leberstückes und „nach circa 10 Minuten" den Glycogengehalt des Leberrestes bestimmt. Er fand, dass der Procentgehalt an Glycogen in dem Leberreste geringer sei, als in dem zuerst ausgeschnittenen Leberstücke. Die Differenz betrug bei den 3 Kaninchen 0,7—0,4—0,9 pCt. Daraus schliesst v. Wittich auf die ungleichmässige Glycogenvertheilung. Der Schluss ist vollkommen unberechtigt, da die Glycogenabnahme nach Bernard's Theorie nur einfach bedeutet, dass sich auf Kosten des Glycogens Zucker gebildet hat. Die Zeit, die zwischen den Versuchen lag, „circa 10 Minuten", war genügend, um die der Glycogenabnahme entsprechende Zuckerbildung bei den Versuchskaninchen zu bewirken. Wir haben uns gleichfalls überzeugt, dass gerade bei Kaninchen der Glycogengehalt sehr rasch abnahm, dass also eine Untersuchung über gleichmässige Vertheilung des Glycogens in der Leber nur dann möglich ist, wenn alle Stücke gleichzeitig in Angriff genommen werden oder mindestens gleichzeitig in siedendes Wasser eingetragen werden, um jede weitere Umsetzung auszuschliessen. Die Glycogenabnahme in den Leberresten aller drei Kaninchen im Vergleiche zu den zuerst exstirpirten Stücken hätte v. Wittich aufmerksam machen müssen, dass diese nicht ohne Weiteres als ungleichmässige Glycogenvertheilung gedeutet werden könne, da dann doch auch

[1]) v. Wittich, Zur Statistik des Leberglycogens. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1875. No. 5.

einmal ein Glycogenplus in dem Leberreste zu erwarten gewesen wäre. v. Wittich dachte daran, dass die Glycogenabnahme auf eine „sozusagen physiologische Verminderung des Glycogens" bezogen werden könnte, d. h. er dachte daran, dass der Glycogenabnahme eine Zuckerzunahme entsprechen könnte, er machte darum einen Versuch an einer Taube, die durch 24 Stunden gehungert hat; aus dem ersten Stücke erhielt er 0,018 g Glycogen = 0,45 pCt., in dem Ueberreste 0,034 g = 0,21 pCt. „Die Leber erwies sich übrigens fast vollkommen zuckerfrei." Man wird zugestehen müssen, dass dieser Versuch die Frage nicht entscheiden kann. Diese Glycogenbestände sind doch überhaupt zu gering, um aus den Differenzen weit gehende Schlüsse machen zu dürfen.

Die Frage über die Glycogenvertheilung in der Leber war also eine offene und musste zu ihrer Lösung geschritten werden, natürlich unter Einhaltung aller Cautelen nnd vor Allem durch gleichzeitige Prüfung aller Leberstücke. Wir verwandten zu unserem Versuche eine ganze, in der Markthalle gekaufte, mehrere Tage alte Kalbsleber, zerschnitten sie in 4 Stücke und zwar war I. der linke Leberlappen, II. das dem linken zunächst liegende Stück, III. der rechte Lappen, IV. der äusserste Theil des rechten Lappens mit dem Lobus Spigelii. Alle 4 Stücke wurden, nachdem sie gewogen waren, fein zerschnitten und gleichzeitig in vier bereit gehaltene Gefässe mit kochendem Wasser eingetragen und dann ganz in oben genau beschriebener Weise behandelt. Die auf der folgenden Seite befindliche Tabelle giebt die erhaltenen Resultate.

Der Zucker wurde bei diesem Versuche noch direct in dem verdünnten Decocte bestimmt, die Endreaction war nicht immer bis auf einen Tropten festzustellen, darum die kleine Differenz in den Resultaten. Dagegen war in der aus der geschlossenen Röhre entnommenen Flüssigkeit, welche ganz klar war, die Zuckermenge so genau festzustellen, wie in jeder klaren Zuckerlösung. Hier stimmen auch die Ziffern fast bis auf die zweite

Leber-stück.	Leber-gewicht.	Menge des Decocts.	Zucker		Zucker und Glycogen	
			in toto.	per cent.	in toto.	per cent.
I.	248	200	7,19	2,89	13,00	5,24
II.	272	200	7,7	2,83	14,28	5,25
III.	278	200	7,7	2,79	14,70	5,28
IV.	280	200	7,7	2,75	14,70	5,25

Decimalstelle. Da in der Röhre der gesammte ursprünglich in dem Leberstück enthaltene, wie der aus dem Glycogen durch Säureeinwirkung entstandene Zucker vorhanden ist, beweist diese Uebereinstimmung, dass Zucker wie Glycogen in der Leber ganz gleichmässig vertheilt sind, und dass die Leber nach dieser Richtung als Einheit anzusehen ist.

Nach Feststellung dieser Cardinalfrage konnten wir zu unseren Versuchen schreiten. Als Versuchsobject dienten zuerst Hunde, und zwar hatten wir die ersten drei Hunde (A, B, C), die wir benutzten, durch 4—8 Tage ausschliesslich mit Brot gefüttert, weil es uns darum zu thun war, glycogenreiche Lebern zu erhalten. Als wir die überraschenden Resultate unserer Versuche erhielten, wurden dann zu Versuchsobjecten gewählt ein Hund (D), welcher durch 8 Tage ausschliesslich mit Fleisch genährt war, und endlich ein solcher (E), der durch 3mal 24 Stunden gar keine Nahrung erhalten hatte.

Die Hunde wurden durch Cyankaliumlösung, die man ihnen in den Rachen goss, getödtet. Nach 1 bis $1^1/_2$ Minuten stürzten sie zusammen und auch in diesem Momente wurden sie ergriffen, auf den Tisch gelegt und während das Herz noch thätig war, die Leber excidirt. Ein Stück wurde abgewogen und in bereit gehaltenes siedendes Wasser klein geschnitten eingetragen. Der Leberrest wurde unmittelbar danach in Portionen geschnitten, gewogen und zu den späteren Versuchen, nach einer Stunde, nach 24 Stunden, nach 48 Stunden u. s. f., verwendet.

Die nachstehende Tabelle enthält die Ergebnisse unserer Untersuchungen.

No. des Versuchsstücks.	Gew. d. Versuchsstücks in Gramm.	Zeit des Versuchs.	Zucker		Zucker und Glycogen		Glycogen	Anmerkung.
			pro toto.	per cent.	pro toto.	per cent.	per cent.	
			Hund A.					
I.	174	nach 8 Min.	0,8	0,46	14,28	8,17	7,7	Brothund.
II.	178	„ 1 Std.	2,87	1,87	16,08	9,24	7,8	
III.	177	„ 24 „	3,89	1,97	15,80	8,96	7,0	
IV.	164	„ 48 „	3,5	2,10	14,80	8,7	6,6	
V.	145	„ 96 „	3,7	2,55	11,76	8,1	5,5	
			Hund B.					
I.	185	nach 8 Min.	1,02	0,55	21,7	11,7	11,15	Die Stücke IV. u. V. waren nach 24 Stunden vor's Fenster gesetzt worden. Nachts war die Temperatur auf 0 gesunken.
II.	155	„ 1 Std.	3,08	1,95	20,2	13,0	11,05	
III.	178	„ 24 „	6,10	3,42	25,6	14,3	10,90	
IV.	154	„ 3×24 Std.	4,70	3,05	20,8	13,5	10,50	
V.	164	„ 4×24 „	5,00	3,03	21,87	13,3	10,27	
VI.	141	„ 5×24 „	5,30	3,78	18,69	13,2	9,42	
VII.	128	„ 6×24 „	5,30	4,10	16,60	13,0	8,90	
			Hund C.					
I.	108	nach 2 Min.	0,57	0,55	11,2	10,3	10,25	
II.	108	„ 1 Std.	1,66	1,61	11,9	11,5	9,94	
III.	105	„ 24 „	2,44	2,30	12,79	12,2	9,80	
IV.	105	„ 48 „	3,10	2,95	11,56	11,0	8,05	
V.	105	„ 3×24 Std.	3,04	2,89	11,65	11,1	8,20	
VI.	106	„ 4×24 „	3,36	3,16	12,10	11,4	8,24	Letztes Stück war faul.
VII.	109	„ 5×24 „	3,52	3,20	11,74	10,7	7,50	
			Hund D.					
I.	121	nach 2 Min.	0,60	0,49	5,17	4,22	3,78	Fleischhund.
II.	108	„ 1 Std.	1,49	1,44	5,15	5,0	3,60	
III.	101,5	„ 24 „	2,36	2,30	5,48	5,4	3,10	
IV.	95	„ 48 „	2,14	2,25	5,47	5,76	3,51	
V.	90	„ 3×24 Std.	2,34	2,60	4,68	5,20	2,60	
VI.	70	„ 5×24 „	1,84	2,63	3,43	4,90	2,27	Faul.

No. des Versuchsstücks.	Gew. d. Versuchsstücks in Gramm.	Zeit des Versuchs.	Zucker		Zucker und Glycogen		Glycogen	Anmerkung.
			pro toto.	per cent.	pro toto.	per cent.	per cent.	
			Hund E.					
I.	108	nach 3 Min.	0,57	0,55	3,22	3,1	2,55	Hungerhund.
II.	111	„ 1 Std.	1,80	1,63	4,00	3,6	1,97	
III.	101	„ 24 „	2,15	2,14	2,88	2,85	0,71	
IV.	108	„ 48 „	2,27	2,10	3,07	2,84	0,74	
V.	99	„ 72 „	2,04	2,06	2,76	2,78	0,72	

Die mitgetheilten Versuche ergaben als Resultat, dass, während der Zuckergehalt von 0,5 bis auf 3 pCt. anwächst, das Glycogen in seinem Bestande entweder ganz unverändert bleibt oder nur eine sehr geringe Einbusse erleidet. Wir haben ganz gleiche Versuche, wie die vorher beschriebenen, ausgeführt an Katzen und an Kaninchen und an einem Kalbe. Bei den Kaninchen fanden wir im Gegensatze zu den Ergebnissen, welche die anderen Versuche lieferten, dass mit zunehmendem Zuckergehalt der Glycogengehalt abgenommen hat, und zwar war die Abnahme weit grösser, als zur Deckung des gebildeten Zuckers nöthig gewesen wäre. Wir sprachen uns dahin aus, dass die Glycogenabnahme wahrscheinlich in gar keiner Beziehung stehe zur Zuckerzunahme, dass entweder das Glycogen in der Kaninchenleber labiler sei als in der Leber anderer Thiere, oder dass andere uns unbekannte Factoren es veranlassten, dass bei Kaninchen schon sehr rasch nach dem Tode jene Umsetzung des Glycogens eintrete, die wir bei anderen Thieren, z. B. bei Hunden, erst nach 24 Stunden und noch später beobachtet hatten. Die übereinstimmenden Resultate, die wir bei allen von uns untersuchten Hunden gefunden hatten, dass die Zuckerzunahme von Statten gehe, ohne dass das Glycogen abnehme, waren die

unwiderleglichsten Beweise für die Thatsache, dass dieses Zuckerplus nicht aus Glycogen entstanden sei, dass also der Leberzucker aus einer anderen Quelle stammen und dass er in einem anderen Bildungsmateriale seinen Ursprung haben müsse.

Wir haben bei allen diesen Versuchen das Glycogen auf indirectem Wege, d. h. durch Ueberführung in Zucker mittelst Salzsäure in der zugeschmolzenen Röhre bestimmt. Nach unseren damaligen und seitdem wiederholt gemachten Erfahrungen ist diese Umwandlung der Kohlehydrate in Zucker schon nach 8—10 Stunden eine vollständige und kann die Zuckerbestimmung in der aus der Röhre genommenen neutralisirten und filtrirten Flüssigkeit mit solcher Genauigkeit nachgewiesen werden, wie in einer wässerigen Zuckerlösung.

Trotzdem wurden gegen diese Methode Einwendungen erhoben, und unter diesen Einwänden ist jener von Böhm und Hoffmann[1]) der bemerkenswertheste, dass es denkbar sei, dass durch die Einwirkung der Salzsäure auf das Leberdecoct in der zugeschmolzenen Röhre Zucker aus einem anderen Material entstanden sei, und dass dadurch der Glycogenschwund verdeckt worden ist. Die Möglichkeit, dass die Zuckerbildung aus einem unbekannten Materiale eine künstliche sei und erst in der Röhre durch Einwirkung der Säure zu Stande komme, ist theoretisch nicht auszuschliessen; aber es wäre doch merkwürdig, dass die künstliche Zuckerbildung erst in den späteren Leberstücken vor sich gehen sollte. Wenn diese Zuckerbildung durch die Einwirkung der Säure zu Stande käme, müsste sie im ersten wie in den folgenden Leberstücken erfolgen und es würde das erste Leberstück die grösste Menge vom Gesammtzucker liefern, da in diesem kein oder nur ein minimaler Glycogenschwund stattfatte. Der künstliche Zucker hätte dann nicht den Glycogen-

[1]) Böhm und Hoffmann, Ueber die postmortale Zuckerbildung in der Leber. Pflüger's Arch. f. d. Phys. Bd. XXIII.

schwund zu compensiren, er addirte sich vielmehr zu dem aus Glycogen gebildeten Zucker und hätte so die grösste Zuckerziffer zu liefern. Um aber dem uns gemachten Einwurfe Rechnung zu tragen, haben wir in einer weiteren Reihe von Versuchen die Kohlehydrate der Leber, Glycogen und Dextrin, direct nach Brücke's Methode bestimmt, und wir lassen nun nachstehend einige der gemachten Versuche folgen:

No. des Versuchsstücks.	Gew. des Versuchsstückes in Grm.	Zeit des Versuches.	Leberzucker. pCt.	Glycogen und Dextrin. pCt.	Anmerkung.
		Hund A'.			
I.	62,5	nach 1 Min.	0,4	10,1	Mit Brot reichlich gefüttert, wohlgenährt, 25 kg schwer, Leber wiegt 800 g. Thier durch Cyankalium getödtet.
II.	60	„ 10 „	1,6	10,2	
III.	60	„ 3 Std.	1,9	10,4	
IV.	60	„ 24 „	2,5	10,3	
V.	60	„ 48 „	3,2	10,4	
VI.	60	„ 72 „	3,3	10,2	
		Hund B'.			
I.	50	nach 1 Min.	0,51	8.86	Hund 40 kg schwer, gut mit Brot genährt. Leber 1 kg.
II.	50	„ 2 Std.	1,80	8,90	
III.	50	„ 24 „	2,44	7,77	
IV.	50	„ 48 „	2,40	8,22	
V.	50	„ 72 „	2,84	8,58	
VI.	50	„ 96 „	2,80	8,44	
		Hund C'.			
I.	30	gleich	0,49	8,26	Von der Strasse hereingebracht, wenige Tage gefüttert, mager, elend. 34 kg.
II.	30	nach 3 Std.	2,70	8,25	
III.	30	„ 24 „	2,70	7,13	
IV.	30	„ 48 „	2,70	6,73	
		Hund D'.			
I.	51	nach 2 Min.	0,54	8,58	Junge Hündin, nicht ausgewachsen, 3 Tage mit Brot gefüttert. Das Glycogen durch 90 proc. Alkohol gefällt.
II.	100	„ 1 Std.	1,27	8,60	
III.	100	„ 24 „	2,32	7,4	
IV.	100	„ 48 „	2,22	7,0	
V.	100	„ 72 „	2,35	6,6	
VI.	100	„ 96 „	1,68	5,9	

Diese Versuche haben nun gleichfalls das eclatante Resultat ergeben, dass, während der Leberzucker wächst, die Glycogenmenge unverändert bleibt, und es ergiebt sich durch diese directe Glycogenbestimmung in noch bestimmterer, klarer und einfacher Weise, dass der Leberzucker nicht aus vorgebildeten Kohlehydraten stamme, dass er einem anderen Bildungsmateriale seinen Ursprung verdanke.

Bei Kaninchen fanden wir auch bei der directen Glocogenbestimmung eine die Zuckerzunahme weit übersteigende Glycogenabnahme; dagegen waren bei Meerschweinchen die Verhältnisse genau so wie bei Hunden, d. h. der Zucker nahm beträchtlich zu, ohne dass das Glycogen abnahm. In den späteren Stunden war die Glycogenabnahme grösser als die Zuckerzunahme und es kann diese Thatsache wohl auch nur so gedeutet werden, dass Zuckerzunahme und Glycogenabnahme gar nicht in Beziehung stehen. Wir hatten Gelegenheit, einen jungen, 4 kg schweren Fuchs nach gleicher Richtung zu untersuchen und lassen hier die Resultate folgen:

No. des Versuchsstücks.	Gewicht des Versuchsstücks.	Zeit des Versuches.	Leberzucker. pCt.	Glycogen pCt.	Anmerkung.
I.	80	nach 2 Min.	0,79	0,7	Der Fuchs war durch einige Zeit v. seinem Besitzer gut genährt worden, er wurde d. Cyankalium getödtet.
II.	26	„ 1 Std.	1,83	0,4	
III.	28	„ 24 „	1,98	0,7	

Das Ergebniss ist im höchsten Grade interessant. Wir sehen nicht bloss, dass der Glycogenbestand gleich bleibt, wir finden hier eine Zuckerzunahme, die weit grösser ist, als der ursprüngliche Glycogenbestand war, und haben schon durch dieses eine Beispiel einen höchst werthvollen Beleg dafür, dass die Zuckerbildung unabhängig von dem Glycogengehalte vor sich gehen müsse.

Die Anschauung, dass der Leberzucker aus Glycogen ent-

stehe, ist so festgewurzelt und scheint so natürlich, dass sie selbst durch die zahlreichen von uns erbrachten Thatsachen, welche ihre Hinfälligkeit auf das Evidenteste nachwiesen, doch nicht beseitigt wurde, und immer und immer findet die Lehre von der Zuckerbildung aus Glycogen neue Apostel und werden als Stütze Versuche angeführt, bei welchen der Zuckerzunahme in der todten Leber eine Glycogenabnahme gegenübersteht, welche genügend ist, die Zuckerzunahme zu decken. Versuche dieser Art wurden von Böhm und Hoffmann, von Delprat, von Girard und von Panormow gegen mich ins Treffen geführt. Ich habe in meiner Kritik dieser mir entgegengestellten Versuche[1]) nachgewiesen, dass der Ausgangspunkt für die gegnerischen Versuche ein irriger war. Ich habe nie eine Theorie von der Unveränderlichkeit des Glycogens nach dem Tode aufgestellt, wie Panormow[2]) annimmt. Im Gegentheil geht aus allen unseren Versuchen hervor, dass das Glycogen nach dem Tode abnimmt, nur geschieht dies nicht unmittelbar nach dem Tode, und ist die Zeit für den Beginn des Glycogenschwundes bei verschiedenen Thierklassen und verschiedenen Thierindividuen verschieden, derselbe tritt nach meinen Erfahrungen am raschesten bei Kaninchen und am spätesten bei Hunden auf. Fast ausnahmslos bleibt aber der Glycogenbestand der Leber in der ersten Stunde nach dem Tode unverändert, während gerade in dieser Zeit die grösste Zuckerzunahme stattfindet. Will man also die Unabhängigkeit dieser zwei Processe — der Zuckerzunahme und der Glycogenabnahme — von einander nachweisen, muss man ein Leberstück unmittelbar nach dem Tode oder noch besser, im Momente des Todes excidiren, wägen, in siedendes Wasser eintragen, seinen Gehalt an Zucker und Gesammtkohlehydraten bestimmen und etwa nach 10—20—30 Minuten ein zweites Stück dieser Leber in ganz gleicher Weise

[1]) Pflüger's Arch. Bd. 40 und 41.
[2]) Maly's Jahresbericht. 17. Bd.

untersuchen. Es wird sich dann wohl in den allermeisten Fällen herausstellen, dass der Zuckergehalt angewachsen ist, etwa von 0,5 auf 1,5 pCt. und darüber, ohne dass das Glycogen abgenommen hat. Dieser Cardinalpunkt wird unbeachtet gelassen, und es werden meist Leberstücke verglichen, von denen das eine etwa 10—20 Minuten oder noch später nach dem Tode und das andere viele Stunden nach dem Tode von der Leber abgetrennt und untersucht wurden. In diesem 2. Leberstücke hat schon sehr häufig ein Glycogenschwund stattgefunden und dieser wird zur Erklärung der gleichzeitigen Zuckerzunahme herbeigezogen. Man muss eben im Auge behalten, dass der Glycogenschwund oder respective seine Umsetzung in einer uns unbekannten Weise eine postmortale Erscheinung ist, die oft schon dann eintritt, wenn die Leberzelle noch für die ihr im Leben zukommende Zuckerbildung leistungsfähig ist, und darum können die Resultate einiger gut beobachteter Versuche, bei welchen es sich ergab, dass der Zucker zugenommen hat, ohne dass das Glycogen in seinem Bestande verändert wurde, nie erschüttert werden durch noch so zahlreiche Versuche, bei welchen der Zuckerzunahme eine Glycogenabnahme gegenüber steht. Jene Versuche sagen, dass der Leberzucker auf Kosten eines anderen Materials entstanden sein muss, während wir durch diese nur erfahren, dass neben der Zuckerzunahme auch eine Glycogenabnahme stattgefunden hat, ohne dass irgend ein innerer Zusammenhang zwischen diesen zwei Processen sich als nothwendig ergiebt.

Dass kein solcher Zusammenhang bestehe, geht wohl auch schon daraus hervor, dass die Glycogenabnahme mit der Zuckerzunahme nie parallel geht, dass sie meist erst beginnt, wenn schon der grösste Theil des Zuckers, der überhaupt in der aus dem Thierleibe entfernten Leber entsteht, bereits gebildet ist, dass ferner in den späteren Stunden der Glycogenschwund weit grösser ist als der Zuckerzunahme entspricht, und dass diese endlich ganz sistirt ist, wenn noch eine grosse Menge Glycogen

vorhanden ist und allmälig umgesetzt wird. Die Unabhängigkeit der Zuckerbildung von Glycogen geht aber auch daraus hervor, dass in den glycogenreichen Lebern der mit Kohlehydraten gefütterten Thieren, wie in den glycogenarmen Lebern von Fett- und Hungerthieren im Momente des Todes derselbe Zuckergehalt von 0,4—0,5 pCt vorhanden ist, und dass der Zucker in der Leber der einen wie der anderen Art auf 3—4 pCt. ansteigt.

Ich habe aber auch auf experimentellem Wege festgestellt, dass der Glycogenschwund in der todten Leber mit der Zuckerbildung nicht im Zusammenhang steht, dass der erstere vielmehr ein postmortaler Vorgang sei, den man zu hemmen im Stande ist, wenn man die Leber lebend erhält.

Ich habe bereits früher (S. 70) eine Reihe von Versuchen mitgetheilt, in denen ich von zwei Leberstücken, das eine sich selbst überlassen, das andere durch Blut lebend erhalten, und dieselben nach Ablauf einer bestimmten Zeit, etwa nach 20 bis 24 Stunden, auf den Gehalt an Zucker und an Gesammtkohlehydraten untersucht habe [1]). Ich hatte bei diesen Untersuchungen gefunden, dass das überlebend erhaltene Leberstück reicher war an Zucker und an Gesammtkohlehydraten als das andere nicht lebend erhaltene gleichzeitig untersuchte Stück. An der vermehrten Zuckerbildung war nicht zu zweifeln, diese war ziffermässig festgestellt. Aber das Plus an Kohlehydraten konnte in zweifacher Weise gedeutet werden, entweder dass in dem lebend erhaltenen Leberstücke nebst dem Zucker auch noch andere Kohlehydrate gebildet wurden, oder dass in demselben

[1]) Ich habe in einer Reihe eben ausgeführter Versuche nachgewiesen, dass in einem mit frischem Blute übergossenen Leberbrei (auch ohne Aspiration) die Zuckerzunahme weit grösser ist, als in einem Controlstücke, welches die gleiche Zeit ohne Blut gestanden hat. Nebst dem Zucker haben sich in dem mit Blut übergossenen Leberstücke auch noch andere Kohlehydrate gebildet, da die Gesammtsumme der Kohlehydrate grösser ist, als der Zuckerzunahme entspricht. Durch diese einfachen, so leicht auszuführenden Versuche wird wohl die Anschauung, dass der Leberzucker aus Glycogen stammt, endgiltig beseitigt sein.

die Umsetzung von Glycogen gehemmt oder eingeschränkt war. Um darüber ins Klare zu kommen, welche dieser Annahmen die Richtige sei, musste der Gehalt an Zucker und Kohlehydraten festgestellt werden, welche in der Leber im Momente vorhanden waren, als die beiden anderen Stücke gewogen, bei Seite gesetzt resp. mit dem Blute und Aspirator in Berührung gebracht wurden. Ich habe einige solcher Versuche angestellt. Bei den Kaninchen und beim Hunde wurden die Stücke unmittelbar nach der Tödtung des Thieres in Angriff genommen, bei den Kälbern dauerte es 20—30 Minuten, ehe die Leber in mein Laboratorium kam und wurde dann erst das erste Stück in Angriff genommen. Die kleine Tabelle giebt die erhaltenen Resultate:

Versuchsnummer.	Thiergattung.	5 Minuten bis ½ Stunde nach Tödtung.		20—24 Stunden nach Tödtung ohne Blut.		mit Blut und Aspiration.	
		Zucker in pCt.	Gesammtkohlehydrate in pCt.	Zucker in pCt.	Gesammtkohlehydrate in pCt.	Zucker in pCt.	Gesammtkohlehydrate in pCt.
		A.		B.		C.	
I.	Kalb	1,18	2,75	1,82	3,4	2,4	5,12
II.	Kaninchen	0,55	4,87	4,25	5,5	4,9	8,80
III.	Kaninchen	0,62	3,88	2,64	3,5	3,3	5,60
IV.	Kalb	1,45	3,10	2,07	3,5	2,60	5,60
V.	Hund	0,90	2,00	2,80	3,76	3,71	5,10

Diese Versuche lehren: 1. Bei allen Versuchsthieren ist die Zuckervermehrung in dem mit Blut behandelten Leberstück (C) grösser als in dem anderen ohne Blut sich selbst überlassenen Stücke (B). 2. Bei der Leber der Kälber und der Hunde entspricht in den Stücken B. im Vergleiche zu A. die Zunahme an Gesammtkohlehydraten genau der Zuckerzunahme, d. h. der Zucker ist nicht auf Kosten von Glycogen entstanden.

In den Stücken C. ist der Zuwachs an Gesammtkohlehydraten beträchtlich grösser als der Zuckerzunahme entspricht, d. h. es sind nebst Zucker auch Kohlehydrate neu gebildet worden. 3. Bei den Kaninchen entspricht in den Stücken B. dem Zuckerzuwachs kein gleichwerthiger Zuwachs an Gesammtkohlehydraten, oder mit anderen Worten, dem Zuckerzuwachse steht die Abnahme von Glycogen gegenüber, bei den Stücken C. dagegen kommt die Zuckerzunahme in der Zunahme der Gesammtkohlehydrate nahezu ganz zur Erscheinung. So beträgt im Versuche II. die Zuckerzunahme im Stücke B. 3,7, während die Zunahme an Gesammtkohlehydraten nur 0,7 beträgt. Er war also ein Glycogenschwund von 3 pCt. vorhanden, im Stücke C. dagegen steht der Zuckerzunahme von 4,4 eine Zunahme an Gesammtkohlehydraten von 3,5 pCt. gegenüber, es ist also nur ein Glycogenschwund von 0,7 pCt. vorhanden. Aehnlich verhält es sich bei dem Versuche III. Während im Stücke B. dem Zuckerplus von 2 pCt. gegenüber nur ein Gesammtzuckerplus von 0,2 pCt. nachzuweisen ist, d. h. dass 1,8 pCt. Glycogen geschwunden sind, fanden wir im Stücke C. ein Zuckerplus von 2,7 pCt. und die Zunahme von Gesammtkohlehydraten beträgt 2,3 pCt., es sind also nur 0,4 des angewachsenen Zuckers unbedeckt. Es geht daraus als zweifellos hervor, dass auch bei Kaninchen, bei welchen das Glycogen sehr labil ist, dessen Umsetzung aufgehalten werden kann, wenn man die Leber lebend erhält, und dass dann die Unabhängigkeit der Zuckerbildung von dem Glycogenbestande aufs evidenteste zu Tage tritt.

Es ist durch diese Versuche der experimentelle Beweis geliefert, dass die Zuckerbildung gesteigert werden kann, während die Umsetzung des Glycogens gehemmt wird, dass also Zuckerbildung und Glycogenschwund nicht im ursächlichen Zusammenhange stehen, dass also das Glycogen nicht das Material ist für Bildung des Leberzuckers.

IX. Vorlesung.

Material für die Bildung des Leber- und Blutzuckers. Experimentelle Untersuchungen über die Bildung von Zucker aus Pepton. Fütterungs- und Injectionsversuche mit Pepton. Experimente über Zuckerbildung aus Fett, aus Fettsäuren und aus Seifen.

Nachdem festgestellt war, dass der Leberzucker nicht aus Glycogen entstehe, war es von Bedeutung zu ermitteln, welches das Material für den in der Leber gebildeten Zucker sei. Die Zuckervermehrung in der excidirten Leber wies schon mit Bestimmtheit darauf hin, dass das Bildungsmaterial in der Leber vorhanden sein müsse, und da das Glycogen ausgeschlossen war, konnten es eben nur Eiweisskörper oder Fett oder beide zugleich sein. Meine ersten Versuche waren darauf gerichtet, experimentell festzustellen, ob die Leber im Stande sei, aus den genannten Stoffen Zucker zu bilden.

Ich wollte zunächst sehen, ob es gelingen würde, eine Zuckerbildung aus einem den Eiweisskörpern nahestehenden Körper wie Pepton nachzuweisen. Die Gründe, die mich bestimmten, an Pepton als Bildungsmaterial zu denken, waren folgende: Die schönen Untersuchungen von Schmidt-Mühlheim[1]) haben gelehrt, dass die Peptonisirung der Eiweisskörper innerhalb des Verdauungsapparates in einem grösseren Umfange erfolgt, als man bisher vermuthet hatte. Nahezu zwei Dritttheile der im

[1]) Schmidt-Mühlheim, Untersuchungen über die Verdauung der Eiweisskörper. Du Bois-Reymond's Arch. f. Physiol. 1879.

Magen verdauten Eiweisskörper finden sich in Pepton umgewandelt. Das Pepton, in die Circulation gebracht, wirkt wie ein Gift. Es muss also unzweifelhaft mit dem Pepton rasch eine Veränderung vor sich gehen, ehe es in die Blutbahn gelangt. Schmidt-Mühlheim verlegt die Umwandlung des Peptons ins Blut und meint, dass sie dort sehr rasch von Statten gehe. Hofmeister nimmt an, dass die Bildung und Umwandlung des Peptons in der Darmschleimhaut stattfinde. Plosz und Gyergyai[1]) fanden den grössten Peptongehalt im Blute der Mesenterialvenen, viel weniger enthielt die Leber und nur undeutliche Spuren das Lebervenenblut. Sie sahen, „dass die Peptone die Leber nicht passiren können, ohne dort festgehalten und verändert zu werden", und gelangen zu dem Schlusse, dass die Leber eine Hauptstätte sei, wo die Veränderung des Peptons vor sich gehen müsste. Es waren dies berechtigte Motive, um Versuche darüber anzustellen, ob die Zuckerbildung in der Leber aus Pepton erfolgen könne. Meine Versuche waren mehrfacher Art. Ich brachte zuerst die Leber frisch getödteter Thiere, die fein zertheilt war, mit einer Peptonlösung zusammen und untersuchte nach einiger Zeit in dieser Leber, wie in einem Controlstück, das nicht mit Pepton zusammengebracht war, den Gehalt an Zucker und an Gesammtkohlehydraten, und es stellte sich in einer Reihe von Versuchen heraus, dass in dem mit Pepton vermischten Leberstücke der Gehalt an Zucker, wie an Gesammtkohlehydraten zugenommen habe[2]). Die nachfolgende, auf der folgenden Seite befindliche kleine Tabelle giebt die Resultate.

Interessant ist es, dass die gesteigerte Zuckerbildung bei Anwesenheit von Pepton nur so lange dauert, als überhaupt die vitale Zuckerbildung dauert. Bei später, etwa nach 48 Stunden,

---

[1]) Plosz und Gyergyai, Ueber Peptone und Ernährung mit denselben. Pflüger's Arch. Bd. X.

[2]) Seegen, Die Einwirkung der Leber auf Pepton. Pflüger's Arch. Bd. XXV.

Versuchs-nummer.	Zeit des Versuchs.	Thiergattung.	Mit Pepton.		Ohne Pepton.	
			Zucker in pCt.	Gesammt-kohle-hydrate in pCt.	Zucker in pCt.	Gesammt-kohle-hydrate in pCt.
I.	Nach 24 Stdn.	Hund	2,92	12,9 d. T. 13,1 d. G.	2,4	12,0 d. T. 12,2 d. G.
II.	Nach 30 Min.	Kalb	3,84	9,52	3,40	8,8
	„ 48 Stdn.	„	3,56	8,92	3,70	8,6
III.	Nach 2 Stdn.	Kalb	2,01	9,70	1,6	8,69
	„ 24 „	„	3,20	10,80	2,7	8,20
	„ 48 „	„	2,40	9,50	3,5	8,18
IV.	Nach 1 Stde.	Hund	2,20	5.3	1,7	4,5
V.	Nach 24 Stdn.	Hund	2,58	10,74	1,88	9,80
	„ 48 „					
VI.	Nach 40 Min.	Kaninchen	1,94	—	1,80	—

untersuchten Stücken ist in dem mit Pepton in Berührung gewesenen Stücke eher ein geringerer Zuckergehalt nachzuweisen, die Stücke sind dann auffallend sauer, und die Anwesenheit von Pepton scheint die Zuckerumsetzung zu begünstigen.

In einer zweiten Reihe von Versuchen[1]) habe ich Hunde mit Pepton gefüttert. Zweimal versuchte ich es, Kaninchen mit Pepton zu füttern. Es wurden ihnen 10 g Pepton, die in circa 100 g Wasser gelöst waren, durch einen zwischen die Zähne gesteckten Trichter eingegossen (da sie die Peptonlösung nicht willkürlich geniessen wollten). Das eine Kaninchen wurde 1 Stunde nach der Einfuhr des Peptons todt im Stalle gefunden. Das zweite erhielt zwei Dritttheile der Flüssigkeit, und da es nach 10 Minuten ganz munter war, wurde ihm der Rest der Lösung eingeflösst. Das Thier lief noch einige Augenblicke auf dem Tische, auf welchen es gesetzt worden war, umher, sprang dann herunter, legte sich auf den Boden und war nach

[1]) Seegen, Pepton als Material für die Zuckerbildung in der Leber. Pflüger's Arch. Bd. XXVIII.

einigen Zuckungen todt. Bei der Section konnte eine nachweisbare Todesursache nicht gefunden werden. Der Glastrichter hatte in beiden Fällen, da das Thier Widerstand leistete, das Maul blutig geritzt, aber die Verletzung war ganz oberflächlich. Es musste offenbar das ins Blut gelangte Pepton wie ein Gift gewirkt haben. Die Hunde, von ungefähr 4—6 kg Gewicht, erhielten 15—20 g Pepton in 300 g Wasser gelöst in drei Portionen: die erste 2 Stunden, die zweite 1 Stunde und die dritte $^1/_2$ Stunde vor dem Versuche. Da wir nämlich keine Vorstellung darüber haben, welche Zeit es braucht, bis ein Nahrungsbestandtheil in die Leber gelangt, und ebensowenig wissen, wie lange es braucht, bis der Leberprocess, der ein zugeführtes Nahrungsmaterial zum Gegenstand hat, abgelaufen ist, sollte diese Dreitheilung der Zufuhr dazu dienen, um die Leberthätigkeit womöglich in voller Action zu finden. Natürlich haben wir keinen Anhaltspunkt dafür, ob dieses gelungen ist. Gewiss wird nach Analogie der Magenverdauung je nach der Thierindividualität die Zeit verschieden sein, in welcher sich die Umwandlungsvorgänge in der Leber abspielen. Das Thier wurde $^1/_2$ Stunde nach Einfuhr der letzten Portion duch einen Schnitt duch die grossen Halsgefässe getödtet, in demselben Momente der Bauch geöffnet, ein Stück der Leber ausgeschnitten, gewogen und in bereit stehendes siedendes Wasser, klein geschnitten, eingetragen. Der Vorgang dauert im Allgemeinen 1—2 Minuten. Die gekochte Leber wurde in früherer Weise solange behandelt, bis sie vollständig erschöpft war, und in dem alkoholischen Extracte des eingeengten Decocts der Zucker bestimmt. Die nachfolgende, auf der folgenden Seite befindliche kleine Tabelle giebt die Ziffer des in der Leber gefundenen Zuckergehaltes.

Wir haben in den früher mitgetheilten Versuchen an 9 Hunden als Zuckerminimum 0,4 und als Maximum 0,55 pCt. gefunden. Zwischen diesen zwei Ziffern schwanken die Untersuchungsresultate mit sehr geringen Varianten. Die meisten stehen 0,5 pCt. ziemlich nahe; es kann also als Ergebniss un-

Versuchs-nummer.	Zuckergehalt in pCt.
I.	0 87
II.	1,45
III.	0,47
IV.	1,07
V.	1,30
VI.	1,14
VII.	0,70
VIII.	0,47
IX.	1,29
X.	0,92

serer Untersuchungen der normale Zuckergehalt der Leber mit 0,45—0,55 angenommen werden. Bei den 10 mit Pepton gefütterten Hunden wurde nur zweimal jener Zuckergehalt gefunden, welcher dem normalen Zuckergehalte entspricht, und zwar beim Hunde III, welcher 4 Tage gefastet hatte und welcher wahrscheinlich nicht normal verdaute, da trotz des langen Fastens der Magen noch mit Speiseresten gefüllt war, und beim Hunde VIII, der ein Gewicht von über 27 kg und ein Lebergewicht von über 700 g hatte, bei welchem also die etwaige Zuckerzunahme durch Peptonzufuhr sich wegen des grossen Gewichtes der Leber (sie war fast dreimal so gross wie bei den anderen Thieren) kaum bemerkbar machte; bei allen anderen 8 Versuchsthieren ist der Zuckergehalt wesentlich grösser als in der normalen Leber. Er ist bei zwei Thieren 0,7 und 0,87, bei einem fast 1 pCt., bei fünf anderen Thieren übersteigt er 1 pCt. und beträgt dreimal nahezu 1,5 pCt., d. h. mit anderen Worten: Der Zuckergehalt der Leber der mit Pepton gefütterten Thiere ist 1—4mal grösser als der der Normalleber.

In einer dritten Reihe von Versuchen habe ich Peptonlösungen direct in die Pfortader injicirt, und zwar wurden die Versuche an Hunden ausgeführt, die 4 – 7 kg schwer und die

entweder durch eine Opiuminjection oder Chloroform anästhesirt waren. Es wurde nach dem Eintritt der Narcose rasch ein Schnitt in die Linea alba gemacht, eine grosse, dem Pfortadersystem naheliegende Mesenterialvene aufgesucht und durch dieselbe die Injection der Peptonlösung gemacht. Nach 30—40 Minuten wurde ein Stück der Leber abgeschnitten, rasch gewogen, in siedendes Wasser geworfen und in früher beschriebener Weise behandelt. Ich bemerke hier, dass alle Versuchsthiere in Folge der Injectionen in einen eigenthümlichen soporösen Zustand verfielen, wie ihn bereits Hofmeister und Schmidt-Mühlheim als Peptonnarcose bezeichnet haben. Dieser Zustand dauert während der ganzen Zeit, welche die Thiere noch leben, also 40—60 Minuten. In einem Falle wollte ich das Thier lebend erhalten, um den Harn zu untersuchen. Die Operation wurde lege artis mit allen antiseptischen Beihülfen ausgeführt. Es wurde die Leber intact gelassen, ein antiseptischer Verband angelegt und das Thier in einen für die Harnansammlung vorbereiteten Stall gebracht; aber das Thier erwachte nicht mehr aus dem Sopor und war nach 5 Stunden todt. In nachstehender kleiner Tabelle fassen wir abermals die Resultate unserer Untersuchungen in Bezug auf den nach den Injectionen in die Pfortader gefundenen Zuckergehalt der Leber zusammen.

Versuchs-nummer.	Zuckergehalt der Leber.
I.	1,09
II.	0,95
III.	0,90
IV.	0,52
V.	1,27

Bei einem Versuchsthier (IV) war der Zuckergehalt von dem Normalgehalt der Leber an Zucker wenig verschieden gefunden. In diesem einzigen Versuche wurde die Leber erst eine

Stunde nach der Injection untersucht, während bei den anderen Versuchsthieren die Leber 30–40 Minuten nach der Injection excidirt und in heisses Wasser geworfen wurde. Ob der Peptoneinfluss, resp. die Zuckerbildung aus dem Pepton nach 1 Stunde abgeschlossen war? Darüber könnten nur zahlreiche Versuche Aufschluss geben. Bei allen anderen Versuchsthieren war der Leberzucker zweimal und bei Versuch V. nahezu dreimal so gross als der Normalzucker.

Da es anzunehmen war, dass mit der gesteigerten Zuckerbildung in der Leber auch das aus der Leber strömende Blut zuckerreicher sein werde, habe ich auch nach dieser Richtung einige Untersuchungen gemacht und in einigen der vorher genannten Versuche das Lebervenenblut untersucht.

Beistehende kleine Tabelle enthält die gewonnenen Resultate:

Versuchs-nummer.	Art des Versuchs.	Leberzucker in pCt.	Blutzucker in pCt.
I.	Peptoninjection	0,90	0,40
II.	„	0,52	0,19
III.	„	1,27	0,80
IV.	Peptonfütterung	0,47	0,16
V.	„	1,29	0,48
VI.	„	0,91	0,25
VII.	normal	—	0,17
VIII.	„	—	0,16

Ich hatte, als ich jene Versuche machte, die Methode der Blutgewinnung aus der Lebervene noch nicht gehörig ausgebildet — ich gewann das Lebervenenblut nach Unterbindung der Vena cava asc. im Bauchraum über der Einmündung der Nierenvene durch Einführung einer nach der Leber gerichteten Canüle in die V. cava asc. über dem Zwerchfell; es ist denkbar, dass dem Blute, das aus der Leber kam, auch etwas rückläufiges Blut aus dem rechten Herzen beigemischt war. Aber immerhin sind die Resul-

tate dieser Versuche werthvoll, denn sie zeigen, dass gerade da, wo der Leberzucker vermehrt ist, auch der Zuckergehalt des Lebervenenblutes ein sehr grosser war.

Ich habe endlich noch in einer letzten Reihe von Versuchen Leberbrei von frischen Hundelebern, welcher mit Pepton übergossen war, durch arterielles Blut lebend erhalten und nach etwa dreistündiger Aspiration den Gehalt an Zucker und Kohlehydraten in diesem Leberstücke mit einem anderen verglichen, welches ebenfalls durch dieselbe Zeit ohne Pepton und ohne Blut in gleicher Temperatur gestanden hatte. Die nachstehende Tabelle giebt die gewonnenen Resultate:

Versuchsnummer.	Ohne Pepton.		Mit Pepton.	
	Leberzucker.	Gesammtzucker.	Leberzucker.	Gesammtzucker.
I.	2,5	3,3	3,6	4,8
II.	2,3	3,5	3,9	5,0
III.	2,5	5,2	2,5	7,1
IV.	3,0	6,9	3,8	8,4
V.	2,9	5,0	3,9	6,6

Es ist in dem mit Pepton gemengten Leberblutgemische der Zuckergehalt beträchtlich gesteigert, aber nebst dem Zuckergehalt ist auch die Menge des Gesammtzuckers viel grösser als der Zuckerzunahme entspricht, was mit anderen Worten ausgedrückt sagt, dass nicht bloss der Zucker, sondern auch die anderen Kohlehydrate in dem mit Pepton gemengten Leberstücke zugenommen haben.

Es war mir, als ich jene Versuche anstellte, schon das Bedenken aufgestiegen, ob nicht das arterielle Blut als solches die gesteigerte Bildung des Zuckers und der Kohlehydrate bewirke. Um darüber ins Klare zu kommen, habe ich den nach-

folgenden Versuch ausgeführt. Ein kleiner Hund wurde getödtet, die Leber, 146 g schwer, in drei gleiche Stücke zu je 40 g geschnitten, das Stück I. einfach mit Wasser behandelt, auf das Stück II. 50 ccm Blut gegossen, auf das Stück III. 5,45 g Pepton in Wasser gelöst und 50 ccm Blut gegossen. Die Kolben, welche die Stücke II. und III. enthalten, mit Aspiratoren in Verbindung gesetzt und während 3 Stunden Luft durchgeleitet. Die Ergebnisse waren folgende:

Leberstück.	Art der Behandlung.	Leberzucker in pCt.	Gesammtkohlehydrate.
I.	ohne Pepton.	2,94	5,0
II.	mit Pepton.	2,94	5,0
III.	mit Blut und Pepton.	3,90	6,6

Das Resultat war sehr eclatant, das mit Blut behandelte Leberstück hatte bis auf die zweite Decimale genau denselben Zuckergehalt als jenes Leberstück, welches dieselbe Zeit ohne Blut ruhig gestanden hatte, und ich glaubte, es sei damit erwiesen, dass das Blut als solches nicht im Stande sei, eine Zuckervermehrung zu bewirken. Ich habe aber seitdem eine grosse Reihe von Versuchen ausgeführt, die bereits früher mitgetheilt sind, die meine ursprüngliche Vermuthung bestätigten, dass nämlich durch das lebend erhaltene Blut die Thätigkeit der Leberzelle sehr beträchtlich gesteigert wird. Hiermit entfällt zum grossen Theile die beweisende Kraft der letzten angeführten Versuche für Zuckerbildung aus Pepton. Bemerken muss ich nur, dass die Vermehrung in den mit Pepton behandelten Stücken doch beträchtlich grösser ist, als in jenen, bei welchen die Steigerung der Zellenthätigkeit durch das Blut allein angeregt ist. Es ist diese Steigerung um so bemerkenswerther, als sie das Resultat jener Versuche ist, bei welchen die Aspi-

ration nur 3—4 Stunden gedauert hatte, während in allen meinen Versuchen, welche über die Wirkung des lebend erhaltenen Blutes auf Zuckerbildung ausgeführt wurden, die Aspiration 20 bis 24 Stunden gedauert hatte. Vielleicht erklärt sich dadurch auch der Widerspruch in diesen Resultaten mit jenem, in welchem ich die Wirkung des Blutes auf die Leber = 0 gefunden hatte. Es hatte in diesem Versuche die Aspiration nur drei Stunden gedauert, und ist es wohl denkbar, dass in dieser ersten Zeit die Energie der Leberzelle noch so bedeutend sei, dass eine Blutzufuhr allein keinen Unterschied hervorbringe, dass die Wirkung des Blutes überhaupt erst dann auftrete, wenn die Energie der sich selbst überlassenen Leberzelle zu erlahmen beginne.

Wenn durch die Einwirkung der Leber auf Pepton Zucker gebildet wird, wenn das neugebildete Kohlehydrat auf Kosten des Peptons entsteht, mussten in dem Maasse als der Zucker anwächst, auch die stickstoffhaltigen aus der Spaltung des Peptons hervorgehenden Umsetzungsproducte nachzuweisen sein. Ich hatte mir daher die Aufgabe gestellt, durch eine Reihe von Versuchen[1]) zu ermitteln, ob nach Einwirkung der Leber auf Pepton stickstoffhaltige Zersetzungsproducte oder resp. Stickstoff in grösserer Menge vorhanden ist, als in einem in gleicher Weise, nur ohne Pepton, behandelten Leberstück. Es wurden von der Leber eines frisch getödteten Hundes zwei Stücke abgeschnitten, gewogen und sehr klein geschnitten. Die fein geschnittenen Stücke wurden in zwei Glaskolben gegeben, in jeden derselben 50—100 ccm defibrinirtes und colirtes Blut desselben Hundes gegossen, der in einem Kolben befindlichen Mischung von Leber und Blut wurde eine Peptonlösung zugefügt, in den anderen Kolben wurde eben so viel Wasser gegossen, 15—20 ccm, als zur Lösung des Peptons erforderlich gewesen war. Die Kolben

[1]) Seegen, Zur Umwandlung des Peptons durch die Leber. Pflüg. Arch. Bd. XXXVII. u. Studien über Stoffwechsel. S. 521 u. ff.

wurden mit Aspiratoren in Verbindung gesetzt und durch 3 bis 5 Stunden Luft durchgeleitet. Darauf wurde aus jedem Kolben eine bestimmte Menge Blut genommen, und die Abscheidung aller Eiweisskörper nach der von Hofmeister und Schmidt-Mülheim angegebenen Methode bewirkt, es wurden zuerst mittelst essigsaurem Natron und Eisenchlorid die Fällung der Albuminate bewerkstelligt und in dem eingeengten Filtrat wurde das Pepton mittelst Phosphorwolframsäure gefällt. In einer gewissen Menge des Filtrats wurde der Stickstoff durch Verbrennung mit Natronkalk in dem von mir und Schneider construirten Apparate und Titrirung der vorgelegten Schwefelsäure bestimmt. Es war denkbar, dass die Natronkalkverbrennung nicht ausreiche, um den Stickstoff aller aus der Zersetzung des Peptons entstandener Derivate nachzuweisen, aber es war mir nicht darum zu thun, den absoluten Stickstoffgehalt aller Umsetzungsproducte nachzuweisen, ich wollte nur ermitteln, ob bei Einwirkung der Leber auf Pepton die stickstoffhaltigen Umsetzungsproducte vermehrt seien, und für diese Differenzbestimmung war die Methode vollkommen ausreichend. Es ist denkbar, dass durch die gasvolumetrische Methode die Einwirkung der Leber auf Pepton noch mehr zum Ausdrucke gekommen wäre, da es möglich, ja sogar wahrscheinlich ist, dass manche Umsetzungsproducte entstanden waren, deren Stickstoff nicht in Form von Ammoniak zur Erscheinung kam. Es musste darum um so werthvoller sein, wenn schon durch die Natronkalkverbrennung ein Plus von Stickstoffderivaten in der Peptonleber nachzuweisen war.

Die auf der folgenden Seite befindliche kleine Tabelle enthält die gewonnenen Resultate.

In allen diesen Versuchen waren die Versuchsbedingungen bei beiden Leberstücken dieselben gewesen. Beide waren durch arterielles Blut lebend erhalten, nnd die einzige Differenz war, dass das eine Leberstück mit Peptonlösung vermischt war. Das Stickstoffplus kann, da die Eiweisskörper und das Pepton gänz-

Versuchs-nummer.	Stickstoffgehalt in 100 ccm Blut in Grm.	
	ohne Pepton.	mit Pepton.
I.	0,118	0,300
II.	0,050	0,105
III.	0,043	0,092
IV.	0,114	0,252
V.	0,140	0,216
VI.	0,070	0,159

lich abgeschieden waren, nur aus stickstoffhaltigen Zersetzungsproducten kommen, welche aus der Umsetzung des Peptons hervorgegangen sind.*)

Diese Ergebnisse ergänzen die Resultate jener früher (S. 140) angeführten Versuche. Bei diesen waren beide Leberstücke gleichfalls unter ganz gleichen Bedingungen, und das mit Pepton in Berührung gewesene Stück war reicher an Zucker und an Kohlehydraten. Die Versuche lehren, dass die leistungsfähigen Leberzellen im Stande sind, Pepton zu spalten und aus demselben Zucker zu bilden.

Die Frage, ob die Leber mit der Aufgabe betraut ist, das

*) Dieser Schluss ist aber nur dann berechtigt, wenn es zweifellos gelungen war, das Pepton vollständig auszuscheiden, ehe die Blutflüssigkeit auf den Stickstoffgehalt untersucht war. Ich hatte auf Grundlage der Versuche von Hofmeister und Schmidt-Mülheim angenommen, dass durch Phosphorwolframsäure das Pepton bis auf die letzte Spur entfernt sei, und ich hatte auch in dem Filtrate der so behandelten Flüssigkeit nicht die Spur einer Biuretreaction nachweisen können. In neuester Zeit hat Neumeister[1]) mitgetheilt, dass Phosphorwolframsäure ein sehr unvollkommenes Fällungsmittel der Peptone sei. Wenn dies der Fall ist, dann wären die Resultate der früher mitgetheilten Versuche nicht beweisend, da es denkbar wäre, dass das Stickstoffplus auf die in Lösung gebliebenen Peptonreste zu beziehen wäre.

[1]) Neumeister, Beiträge zur Chemie der Verdauungsvorgänge. Sitzungsber. d. physic.-med. Gesellsch. zu Würzburg. 1889.

im Magen aus den Eiweisskörpern gebildete Pepton zu zerlegen nnd daraus Zucker zu bilden, möchte ich hier unerörtert lassen, da diese Frage dem Gegenstande meiner Forschung ferner liegt. Für mich handelt es sich nur darum, zu ermitteln, aus welchem Material die Leber den Zucker bildet, der ins Blut geführt wird, und da es unzweifelhaft ist, dass dies aus dem der Leber zugeführten Ernährungsmaterial geschieht, suchte ich zuerst experimentell festzustellen, ob die Leber fähig ist, aus den zwei Hauptelementen dieses Nahrungsmaterials, aus Eiweisskörpern und aus Fett, Zucker zu bilden. In welcher Form ihr das Eiweiss zur Verarbeitung geboten wird, ist für die Lösung dieser Frage von untergeordneter Bedeutung. Die Beobachtungen von Plosz und Gyergyai, dass die Leber die Peptone zurückhält, schienen darauf hinzuweisen, dass die Leber das Organ sei, in welchem die Umwandlung des Peptons vor sich geht. Die Resultate meiner Peptonfütterungs- und Peptoninjectionsversuche liessen mit Berechtigung darauf schliessen, dass in der Leber das Pepton in Zucker umgesetzt werde.

Neumeister hat durch zahlreiche Untersuchungen von Carotidenblut [1]) ermittelt, dass niemals auch nur die geringsten Spuren von Peptonen und Albumosen im Blut vorhanden sind, auch wenn dieselben noch in reicher Menge im Darm anwesend sind. Daraus wäre nur zu schliessen, dass eine Umwandlung entweder im Darm selbst, oder auf dem Wege von den Pfortaderwurzeln in den allgemeinen Kreislauf statt gehabt haben muss.

In neuester Zeit hat nun Neumeister [2]) zu beweisen gesucht, dass Peptone nicht in der Leber umgewandelt werden können, weil sie überhaupt nicht in die Leber gelangen. Er hat zu diesem Zwecke Pepton in eine Mesenterialvene injicirt und dasselbe in den Nieren wieder ausgeschieden gefunden.

---

[1]) Neumeister, Ueber die Einführung der Albumosen und Peptone in den Organismus. Zeitschr. f. Biol. 24.

[2]) l. c.

Leider liegt nur ein solcher Versuch vor, und auch bei diesem ist nicht der quantitative Nachweis geliefert, dass alles injicirte Pepton (10 g) im Harn wieder erschienen war, es heisst bloss „der Urin glich einer concentrirten Peptonlösung, das Verdauungsproduct war anscheinend in seinem ganzen Umfange mit dem Harn ausgeschieden worden". Neumeister fand auch im Dünndarm von reichlich gefütterten Kaninchen kein Pepton, es müsste demnach schon die Rückverwandlung des Peptons im Magen stattfinden, was wohl in hohem Grade unwahrscheinlich ist, und durch die Versuche von v. Ott[1]), dass ein stillstehendes Froschherz im Mageninhalt wieder leistungsfähig wird, nicht genügend bewiesen ist.

Die Frage, an welchem Orte die nächste Umwandlung des im Magen gebildeten Peptons vor sich geht, ist noch nicht spruchreif, aber über das letzte Schicksal des Peptons, zum mindesten des grössten Theils desselben, kann kein Zweifel bestehen, es wird, ob es nun direct oder in Eiweiss umgewandelt in die Leber gelangt, dort in Zucker umgewandelt.

Die nächste Aufgabe war, auf experimentellem Wege zu ermitteln, ob die Leber im Stande sei, aus Fett Zucker zu bilden. Ich habe zu diesem Zwecke eine Reihe von Versuchen angestellt. Den Versuchsthieren (Hunden) wurde aus der Carotis 200—300 ccm Blut entzogen, welches geschlagen und colirt wurde. Dem Thiere wurde rasch der Bauch geöffnet, die Leber herausgenommen, die gewogenen Stücke fein geschnitten, das eine Stück mit dem für den Versuch bestimmten Fettkörper in 60—80 ccm Blut innig gemischt und in eine Flasche mit Drechsel'schem Verschluss gegeben, in eine zweite Flasche wurde die zweite Portion Leber mit Blut innig gemischt gegeben, die beiden Flaschen in ein Luftbad mit constanter Tem-

[1]) v. Ott, Ueber die Bildung von Serumalbumin im Magen. Du Bois-Reymond's Arch. 1883.

peratur von 35—40 Grad gesetzt und durch dieselben 5 bis 6 Stunden Luft durchgesaugt. Das Fett, welches ich benutzte, war fast immer vegetabilisches Fett, in Form einer Emulsion von Gummi und Wasser hergestellt. Um alle Bedingungen gleich zu machen, wurde dem Controlstücke die gleiche Menge Gummi und Wasser beigemengt. Nach 5—6 Stunden wurden beide Stücke gleichzeitig in Angriff genommen, die Eiweisskörper wurden durch essigsaures Eisen gefällt, die Coagula so lange verrieben und ausgewaschen, bis sie vollständig zuckerfrei waren. Die gesammelten Decocte wurden auf 200—300 ccm eingedampft und in dem eingeengten Filtrate der Zucker direct mit der Fehling'schen Lösung bestimmt.

Nachstehende Tabelle giebt die gewonnenen Versuchsresultate:

Versuchs-nummer.	Ohne Fett. Zucker in pCt.	Mit Fett.		Differenz im Zuckergehalte.	
		Art des Fettes.	Zucker in pCt.	absolut.	relativ in pCt
I.	3,4	Olivenöl .	4,6	+ 1,2	35
II.	1,6	„	2,8	+ 1,2	75
III.	1,4	Ricinusöl	2,3	+ 0,9	64
IV.	2,5	Mandelöl	3,0	+ 0,5	20
V.	3,5	Olivenöl	4,6	+ 1,1	31
VI.	3,5	„	5,0	+ 1,5	42
VII.	3,1	Leberthran	3,4	+ 0,3	10
VIII.	1,3	Mohnöl	2,5	+ 1,2	92
IX.	2,0	„	3,4	+ 1,4	70
X.	2,2	„	3,0	+ 0,8	36
				Mittel 47,5 pCt.	

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die mit Fett behandelte Leber ausnahmslos mehr Zucker enthält, als das in gleicher Weise mit Ausschluss von Fett behandelte Controlstück. Die Zuckerzunahme ist meist eine sehr beträchtliche, sie ist nur

in einem Falle, in dem mit Leberthran behandelten, gering, im Durchschnitt aus 10 Versuchen beträgt die Zuckerzunahme nahezu 50 pCt. Da alle anderen Versuchsbedingungen dieselben waren, ist der Schluss berechtigt, dass der mehrgebildete Zucker aus Fett entstanden ist.

Es war von grossem Interesse zu wissen, welcher Bestandtheil des Fettes sich an der Zuckerbildung betheiligt. Ich habe zunächst einige Versuche gemacht, in welchen ich die Bestandtheile der das Fett bildenden Glyceride mit der Leber in Verbindung brachte, und zwar wurden drei Versuche angestellt, in welchen statt des Fettes Glycerin der Leber beigemischt wurde, während für einige andere Versuche die aus Schweineschmalz dargestellten Seifen benutzt wurden. Die Fettsäuren hatten ihren Schmelzpunkt bei 36°, sie wurden mit der Leber verrieben, und da das Luftbad, in welchem die Flaschen mit dem Gemische sich befanden, zwischen 35—40° hatte, war anzunehmen, dass die Fettsäuren flüssig blieben. Ich wendete für einen Versuch 5 g Fettsäure an. Von den Seifen, welche circa 30 pCt. Fettsäure enthalten, benutzte ich für je einen Versuch ungefähr 15 g.

Nachstehende Tabelle giebt die erhaltenen Resultate:

Versuchs-nummer.	Ohne Fett. Zucker in pCt.	Mit Fettbestandtheilen.		Differenz im Zuckergehalte.	
		Art des Fettbestandtheils.	Zucker in pCt.	absolut.	relativ in pCt.
XI.	3,1	Glycerin	3,6	+ 0,5	16
XII.	3,3	„	4,1	+ 0,8	24
XIII.	1,3	„	2,1	+ 0,8	61
XIV.	1,3	Seife	2,5	+ 1,2	92
XV.	2,2	„	3,3	+ 1,1	50
XVI.	2,5	„	3,3	+ 0,8	32
XVII.	2,5	„	3,2	+ 0,7	28
XVIII.	4,5	Fettsäure	4,7	+ 0,2	08
XIX.	2,7	„	3,6	+ 0,9	33
XX.	3,0	„	3,7	+ 0,7	23

Also auch bei Behandlung der Leber mit einzelnen Fettbestandtheilen, sowohl mit Glycerin, als auch mit verseiften Fettsäuren war die Zuckerbildung beträchtlich vermehrt. Nur in einem Versuche (XVIII) mit Fettsäure ist das Zuckerplus ein sehr geringes. Es ist aber zu berücksichtigen, dass die Fettsäure nur so lange flüssig blieb, als die Temperatur im Luftbade genügend hoch war. Die Versuche mit Glycerin, wie mit den verseiften Fettsäuren weisen aber unzweifelhaft darauf hin, dass beide Fettbestandtheile sich an der Zuckerbildung betheiligen.

Wie die Umwandlung von Fett in Zucker zustande kommt, ist uns vorläufig vollständig unbekannt. In jedem Falle müssen wir uns denken, dass noch eine beträchtliche Menge Sauerstoff hinzutreten muss, wenn auch nur einem grösseren Bruchtheil des im Fette enthaltenen Kohlenstoffs entsprechend Zucker entstehen soll. Dass in der Leber mächtige Oxydationsprocesse vor sich gehen, ist schon durch die Thatsache bewiesen[1]), dass das aus der Leber ausströmende Blut nahezu sauerstofffrei ist, während im Allgemeinen das Venenblut noch recht ansehnliche Mengen von Sauerstoff enthält.

Die Zuckerbildung aus Fett stimmt mit unseren im Laboratorium gemachten Erfahrungen noch so wenig überein, dass sie von vornherein von Physiologen und Chemikern negirt wird, und die Thatsachen, die dieselbe beweisen, werden einfach angezweifelt, im besten Falle wird die Möglichkeit zugegeben, dass aus Glycerin Zucker entstehen könne. Die Zuckerbildung aus Fettsäuren passt nicht in den Rahmen der Theorie, und die Thatsache, dass die Leber das zu thun im Stande sei, was wir in unseren Laboratorien nicht bewerkstelligen können, wird, als mit dieser Theorie im Widerspruche stehend, nicht anerkannt. Aber die Thatsache ist durchaus keine vereinzelte, wir begegnen

[1]) G. Kempner, Du Bois-Reymond's Arch. 1884.

ihr häufig in der Pflanzenwelt. Sachs[1]) hat zuerst nachgewiesen, dass bei der Keimung fetthaltiger Samen Stärke und Zucker auf Kosten von Fett gebildet werden. „In dieser, wie ich glaube, völlig neuen Thatsache", so spricht sich Sachs aus, „liegt sowohl in chemischer wie in physiologischer Beziehung viel Ueberraschendes." Heute ist diese Thatsache von allen Botanikern anerkannt und wird durch ein einfaches, sehr hübsches Schulexperiment constatirt. In einem aus Oelsamen im Dunkeln gezogenen Keimling werden die Kotyledonen durch Jodtinctur tiefblau gefärbt. Das Fett des Samens ist verschwunden, und in dem Keime, speciell in den Kotyledonen hat sich Stärke angehäuft. Prof. Wiesner machte mich auf einen anderen, sehr interessanten Versuch aufmerksam, der die Art der Umwandlung des Fettes beim Keimen fetthaltiger Samen demonstrirt und als Analogie für ähnliche Vorgänge im Thierkörper von grosser Bedeutung ist. Lässt man stärkemehlhaltige Samen unter einer durch Quecksilber abgeschlossenen Glasröhre keimen, tritt keine Veränderung des Gasvolumens auf, während bei der Keimung ölhaltiger Samen eine durch das Steigen des Quecksilbers wahrnehmbare Gasreduction eintritt. Die Verminderung des Gasvolums entspricht der Sauerstoffresorption, welche zur Umwandlung des Fettes erforderlich war.

Aber es ist auch durch Versuche festgestellt, dass beim Keimen der Fettsamen nicht nur ein kleiner, etwa dem Glycerin entsprechender Theil in Kohlehydrate umgewandelt wird, sondern nahezu der ganze Fettbestand verschwindet, um in Form von Kohlehydraten im Keimling wieder zu erscheinen. Peters[2]) hat nachgewiesen, dass in Keimpflanzen aus 1000 Kürbissamen mit dem Oelgewichte von 136 g der Oelbestand auf 12 g gesunken war, und dass an Stelle des Oels Stärkemehl, Gummi, Zucker und Cellulose getreten waren. Aehnliche Versuche sind

[1]) Sachs, Ueber Bildung von Stärke bei der Keimung fetthaltiger Säuren. Botanische Zeitung. 1859.

[2]) Peters, Landesversuchsst. 1861. Bd. 3,

von Boussingault[1]), von Planta u. a. Pflanzenphysiologen angestellt und mit der Wage in der Hand der Nachweis der Umwandlung von Fett in Kohlehydrate geliefert worden.

Durch unsere Eintheilung der organischen Welt in Thiere und Pflanzen haben wir für diese wie für manche andere Erkenntniss künstliche Schranken aufgerichtet. Wenn wir diese für eine Weile entfernen, werden wir es nicht mehr unbegreiflich finden, dass ein chemischer Process, der von der Pflanzenzelle ausgeführt wird, in dem höher differenzirten Thiere von den Zellen eines bestimmten Organes vollbracht werden kann, und die von mir festgestellte Thatsache, dass die Leberzelle die Fähigkeit besitzt, aus Fett Zucker zu bilden, wird nicht mehr als eine befremdende angesehen werden.

---

[1]) Boussingault, Compt. rend. 1864. Bd. LVIII.

X. Vorlesung.

Material für die Bildung von Blut- und Leberzucker. (Fortsetzung.) Hungerversuche. Fütterungsversuche mit Stärkemehl, mit Zucker, mit Dextrin, mit Fett und mit Fleisch.

„Die einfache Beobachtung einer Naturerscheinung, die ohne unser Zuthun sich gestaltet, ist sehr viel wichtiger als die Vorgänge, welche im Experiment unser Wille beherrscht; in der ersteren spiegelt sich immer die Wirklichkeit, in dem Experimente unsere unvollkommenen Begriffe ab." J. v. Liebig.

Es ist durch die Versuche, die ich Ihnen ausführlich darlegte, festgestellt worden, dass im Gegensatze zu der Anschauung von Bernard die Zuckerbildung in der frischen, aus dem Thierkörper entfernten Leber von 0,3—0,4 pCt. bis auf 3 pCt. und darüber steigen kann, ohne dass der Glycogenbestand der Leber die geringste Abnahme erfährt. Damit war es unzweifelhaft festgestellt, dass die Zuckerbildung in der Leber auf Kosten eines anderen Bildungsmateriales stattfinden kann. Es ist mir zunächst gelungen, nachzuweisen, dass bei Peptonfütterungen, bei Peptoninjectionen und beim Zusammenbringen von frischer, leistungsfähiger Leber mit Pepton die Zuckerbildung gesteigert wird. Der Schluss war also gestattet, dass die Leber im Stande sei, durch Spaltung eines Eiweisskörpers Zucker zu bilden. Ich habe ferner experimentell festgestellt, dass die Leber ähnlich wie viele Pflanzenzellen die Fähigkeit, aus Fett Zucker zu bilden, besitzt. Es war durch diese Versuche die Möglichkeit er-

wiesen, dass die Zuckerbildung im lebenden Thiere auf Kosten von Eiweisskörpern und von Fett vor sich gehe. Aber die Möglichkeit eines solchen Vorgehens ist kein genügender Beweis dafür, dass dieser Vorgang wirklich im Leben stattfindet.

Ich stellte mir daher die Aufgabe, die Zuckerbildung in der Leber unter den verschiedenen Ernährungsbedingungen zu studiren, um an der Hand der beobachteten Thatsachen festzustellen, ob dem Glycogen eine Rolle bei der Zuckerbildung zugewiesen ist, oder ob dieselbe auf Kosten von anderem Bildungsmateriale stattfindet.

Ich habe in sechs Versuchsreihen, je an 8—10 Hunden angestellt, die Zuckerbildung während längerer Hungerperioden und unter den hauptsächlichsten Ernährungsmodificationen, d. h. bei ausschliesslicher Fleischfütterung, bei fast ausschliesslicher Fettnahrung, bei Fütterung mit Stärkemehl, mit Rohrzucker und mit Dextrin, kennen zu lernen gesucht. Alle Versuche wurden an nicht anästhesirten Hunden ausgeführt. Nach Abschluss einer Ernährungsperiode wurde das Thier aufgebunden, zuerst Blut aus der Carotis, nachher Blut aus der Pfortader und unmittelbar darauf Blut aus der Lebervene entnommen. Die Blutentnahme aus der Lebervene geschah entweder nach der früher beschriebenen modificirten Methode von v. Mering oder mittelst einer direct in eine Lebervene eingestossenen Canüle. Bei den meisten der hier folgenden Versuche habe ich die letzte Methode gewählt; sie gelingt, wenn man erst Uebung erlangt hat, nahezu immer, und man erhält das Lebervenenblut ohne die complicirten Operationen, die bei der Unterbindung der Vena cava nöthig sind, vornehmen zu müssen. Die entnommene Blutprobe betrug ungefähr 50—60 ccm. Diese wurde in der früher angegebenen Weise durch essigsaures Eisen enteiweisst und der Zucker mittelst Titre bestimmt. Nachdem die Blutproben genommen waren, wurde ein Stück Leber, gewöhnlich 50 g, excidirt, rasch gewogen, in kochendes Wasser gegeben und nach früher mitgetheilter Methode vollständig erschöpft, in dem ein-

geengten Decoct der Gehalt an Zucker und Gesammtkohlehydraten bestimmt. Bei den Hungerversuchen, wie bei der Fettfütterung wurde auch der durch den Harn ausgeschiedene Stickstoff in dem von Seegen-Schneider angegebenen Apparate bestimmt. Die Hungerthiere, wie die Fettthiere waren eingeschlossen in einem etwa 80 cm langen und 50 cm breiten, auf vier Füssen stehenden Blechkasten, dessen Boden von allen vier Seiten nach der Mitte geneigt war. In der Mitte war eine runde Oeffnung, die in eine etwa 2 cm vom Boden reichende Röhre mündet, in welcher der Harn abfloss und in einer unter der Röhre befindlichen grossen Porzellanschale gesammelt wurde. Das Thier ruht auf einem grossmaschigen Drahtnetz etwa 4 bis 5 cm oberhalb des Bodens. An einer der Seiten war, in einem festen Ringe eingeschlossen, ein eisernes Gefäss für Trinkwasser angebracht. Der Käfig wurde durch ein übergreifendes, grossmaschiges Drahtnetz geschlossen. An einen Harnverlust war in einem solchen Käfig nicht zu denken.

A. Hungerversuche.

Die auf der folgenden Seite befindliche Tabelle enthält die Resultate der an 8 Thieren angestellten Hungerversuche.

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Versuche sind:

1. Bei allen Hungerthieren ist das Lebervenenblut reicher an Zucker als das Pfortaderblut. Als Mittel meiner Versuche beträgt der Zuckergehalt der Pfortader 0,147 und der Lebervene 0,260, also nahezu die doppelte Menge, und wenn die beiden Versuche I. und III. ausgeschlossen werden, bei welchen aus ungekannten Gründen eine anomal gesteigerte Zuckerbildung in der Leber auftrat, worauf auch die grosse Ziffer des Leberzuckers hinweist, steht noch immer dem Zuckergehalte der Pfortader von 0,147 der der Lebervenen mit 0,213 gegenüber, also eine Vermehrung um 50 pCt. Selbst in dem Versuche IV, der 10 Tage gedauert hatte und bei welchem das Thier nahezu sterbend war und bei welchem der Zucker im Carotisblute schon

Tabelle der Hungerversuche.

Versuchsnummer.	Versuchsdauer in Tagen.	Zuckergehalt in pCt. Carotisblut.	Pfortaderblut.	Lebervenenblut.	Leberzucker in pCt.	Gesammtkohlehydrate in pCt.	Körpergewicht in kg. Anfang.	Ende.	Harnmenge.	Stickstoffgehalt des Gesammtharns.	Lebergewicht in Gramm.	Anmerkung.
I.	6	0,144	0,133	0,350	0,76	2,0	12,2	10,7	—	—	294	
II.	7	0,200	0,166	0,26[illegible]	0,47	2,5	15,0	12,8	—	—	350	
III.	7	0,172	0,163	0,424	1,0	8,5	8,5	7,5	300 [1])	11,7	180	[1]) Aller Harn gesammelt. Innerhalb 5 Tagen etwa 100 ccm Harn, am vorletzten Tage 200 ccm.
IV.	7	0,200	0,171	0,279	0,60	1,74	11,2	8,5	450 [1])	10,2	288	[1]) Letzte 6 Tage.
V.	9	0,140	0,132	0,215	0,60	2,55	18,0	11,0	830 [1])	35,3	232	[1]) Letzte 6 Tage.
VI.	10	0,108	0,091	0,156 [1])	0,2?[2])	0,7?[2])	19,8	16,2	1490 [2])	59,8	288	[1]) Direct aus der Canüle. [2]) Keine Ausscheidung von Cu-Oxydul, grüngelbe Entfärbung. [2]) In den letzten 5 Tagen.
VII.	8	0,148	0,169	0,190 [1])	0,5	5,4	12,8	10,5	1770 [2])	33,5	200	[1]) Direct aus der Canüle. [2]) 7 Tage.
VIII.	7	0,148	0,156	0,200 [1])	0,45	2,9	10,5	7,8	490 [2])	14,1	305	[1]) Direct aus Canüle. [2]) Während der ganzen Hungerperiode.
Mittel aus allen Versuchen:		0,157	0,147	0,260								

auf 0,108 und im Portablute unter 0,1 gesunken war, stieg die Zuckermenge des Lebervenenblutes auf 0,156, es waren also in der Leber mehr als 50 pCt. Zucker dazu gekommen. Die Zuckerbildung ist eine bis zum Inanitionstode fortdauernde Leberfunction.

2. Die Zuckerbildung während der Hungerperiode kann unmöglich auf Kosten von früher eingeführten und etwa im Körper in irgend einer Form aufgespeicherten Kohlehydraten stattfinden. Die Gesammtsumme des Glycogens ist in der Leber und in den Muskeln enthalten. Denken wir uns nun, die Leber des Versuchsthieres VI. hätte beim Beginn des Hungerns 10 pCt. Glycogen enthalten, es ist dies nahezu die grösste Menge des nach Kohlehydratfütterung gefundenen Glycogengehaltes. Bei einer Lebergrösse von circa 300 g würde der Glycogengehalt derselben 30 g betragen. Dazu wäre auch zu rechnen der Glycogengehalt der Muskeln. Dieser schwankt nach O. Nasse in den einzelnen Muskelpartien des Hundes zwischen 0,7—0,9 pCt. Bei einem Thiere von 20 Kilo und dem Muskelbestande von 45 pCt. nach Voit würde dies 90 g Glycogen im Maximum betragen. Nach Messungsversuchen, die ich ausgeführt habe und die früher mitgetheilt wurden (S. 113), wird die Leber eines 10 Kilo schweren Thieres von 230 Liter Blut in 24 Stunden durchströmt, und wenn die Zuckeraufnahme in der Leber auch nur 0,05 pCt. betragen würde, wäre die Zuckerausfuhr in 24 Stunden 115 g. Das gesammte Glycogen würde also eben ausreichen, um für etwa 24 Stunden genügendes Material für die Zuckerbildung zu liefern.

Es ist also zweifellos, dass das hungernde Thier aus seinem Organbestande das Material für die Zuckerbildung hergegeben hat.

3. Ich wollte sehen, ob das während der Hungerperiode umgesetzte Eiweiss für die Zuckerbildung ausreiche, und ich habe zu diesem Zwecke bei einzelnen Versuchen den entweder

während der ganzen Hungerperiode oder während des grössten Theiles derselben ausgeschiedenen Harn gesammelt und in diesem den Stickstoff bestimmt. Ich wollte keine Stoffwechselversuche machen, ich habe also nicht die Blase täglich künstlich entleert, aber nach der oben gegebenen Schilderung meines Käfigs wird es klar, dass an einen Harnverlust nicht zu denken war. Interessant ist es zu sehen, wie ganz verschieden die Umsatzmengen des Eiweisses bei den einzelnen Thieren sind; die tägliche N-Ausscheidung beträgt bei dem Versuchsthiere III. etwa 1,7 g per Tag, und bei dem Versuchsthiere VI. nahezu 12 g für den Tag. Die Harnausscheidung ist auch eine sehr wechselnde, an manchen Tagen fehlt der Harn ganz, dann kommt eine Harnfluth, es hängt dies möglicherweise damit zusammen, dass die Blase nicht gleichmässig entleert wird. Die höchste tägliche N-Ausscheidung des Versuches VI. entspricht einer Umsetzung von circa 400 g Fleisch, diese Fleischmenge enthält circa 53 g C; da ein Theil davon zur Bildung von Harnstoff verwendet wird, bliebe noch genügend Kohlenstoff, um etwa 120 g Zucker zu bilden. Bei einer Ausscheidung von nur 1,7—2,0 N per Tag würde dies einem Fleischumsatz von circa 50—60 g per Tag entsprechen und der C-Gehalt dieses Fleisches wäre nur für die Bildung einer sehr geringen Zuckermenge ausreichend. Man hätte sich zu denken, dass entweder die Zuckerbildung in der Leber während des Hungerns eine sehr geringe ist, dass nämlich die Blutströmungsgeschwindigkeit im Lebergebiete sehr herabgesetzt ist, und dass trotz des percentisch beträchtlich vermehrten Zuckergehaltes des Lebervenenblutes doch nur eine geringe der Eiweissumsetzung entsprechende Zuckerausfuhr statthat, oder wenn die Hypothese einer wesentlichen Verringerung der Blutströmung sich nicht als richtig herausstellt, und die Zuckerzufuhr aus der Leber entsprechend dem einen gekannten Factor (der Vermehrung des Zuckers des Lebervenenblutes) eine beträchtliche ist, dann bliebe nur die Annahme übrig, dass auch andere, nicht stickstoff-

hältige Organtheile und in erster Linie das Fett sich an der Zuckerbildung mitbetheiligt hätten.

B. Stärkefütterung.

Die Thiere erhielten, nachdem mehrere Hungertage vorausgegangen waren, täglich 250 g eines aus Reisstärke mit Wasser bereiteten Kuchens, der in einer mit Fett bestrichenen Form gebacken war. Diese 250 g Kuchen entsprechen 150 g Stärkemehl, der Rest war Wasser und eine Spur Fett. In den ersten drei Versuchen wurde das Lebervenenblut nach Unterbindung der Vena cava inf. entnommen, bei den anderen Versuchen wurde es direct aus der in eine Lebervene eingestossenen Canüle entleert. In zwei Versuchen wurde statt des Stärkekuchens ein Kartoffelkuchen aus Kartoffelmus gegeben, die Tagesportion entsprach 150 g Kartoffeln. Im letzten Versuche wurde ein Reiskuchen gegeben aus 150 g weich gekochtem Reis. Die Verdauung des Stärkekuchens war eine ungemein langsame, nach 15 Stunden wurden in einem Versuche noch mehr als 100 g, fast die Hälfte der letzten Portion, im Magen gefunden. Alle Versuche wurden ausgeführt während die Thiere in voller Verdauung waren, und es wurden bei den meisten noch Speisen im Magen und Zucker im Dünndarm nachgewiesen.

Die auf der folgenden Seite befindliche Tabelle enthält die gewonnenen Daten.

Als Resultat ergiebt sich:

1. Das Lebervenenblut enthält wieder beträchtlich mehr Zucker als das Blut der Pfortader, die Differenz beträgt im Mittel 0,12 und, wenn die beiden Versuche IX. und XII. nicht in Rechnung gezogen werden, weil die übergrosse Menge Zucker des Lebervenenblutes und der Leber auf eine wahrscheinlich durch zu lange Unterbindung der Vena cava veranlasste anomal gesteigerte Zuckeranhäufung hinweisen, bleibt als Mittel 0,146 für Portablut und 0,228 für Lebervenenblut, also eine Vermehrung um 0,08, also um mehr als 60 pCt.

Tabelle für Stärkefütterungsversuche.

Versuchsnummer.	Fütterungsdauer in Tagen.	Stunden zwischen Versuch und letzter Fütterung.	Körpergewicht in kg.		Leberzucker in pCt.	Gesammtkohlehydrate d. Leber in pCt.	Zuckergehalt in pCt.		
			Anfang.	Ende.			Carotisblut.	Pfortaderblut.	Lebervenenblut.
IX.	4	19	11,8	—	1,0	5,84	0,152	0,158	0,409
X.	6	22	13,5	13.0	0,8	5,28	0,149	0,123	0,215
XI.	7	17	23,5	21,5	0,5	5,80	0,117	0,120	0,183
XII.	7	8	10,5	11,8	1,3	5,80	0,129	0,120	0,346
XIII.	5	7½	16,2	15,8	0,4	8,70	0,147	0,170	0,252
XIV.	5	15	8,8	8,2	0,4	10,10	0,188	0,138	0,241
XV.	6	8½	9,7	9,3	0,5	5,40	—	0,120	0,190
XVI.	7	7	7,4	7,2	0,5	8,70	0 205	0,207	0,270
XVII.	7	4	9,1	8,7	0,4	5,00	0,164	0,170	0,250
						Mittel:	0,150	0,144	0,261

2. Der Gehalt an Zucker in der Pfortader ist trotz der ausschliesslichen Stärkemehlnahrung im Mittel nicht grösser als bei den Hungerversuchen. Nur bei einzelnen Versuchen ist die Zuckermenge eine grössere, so bei der Reisfütterung und bei dem zweiten Kartoffelversuche (XVI), und doch habe ich bei vielen Versuchen beobachtet, dass sie in voller Verdauung ausgeführt wurden, dass im Magen noch Nahrung in Menge vorhanden war, und dass im Dünndarminhalt Zucker nachzuweisen war. Aber gerade die sehr geringe Zuckermenge, die im Dünndarm vorhanden ist, beweist, dass die Verdauung der Amylacea eine sehr allmälige ist, dem entsprechend ist gewiss auch die Zuckerresorption nur eine sehr allmälige, und es kann diese darum in einer kleinen Portion Pfortaderblut kaum zum Ausdruck kommen.

3. Die Versuche beweisen aufs entschiedenste, dass der Lebervenenzucker nicht direct vom Nahrungszucker herrührt, da ja sonst die Lebervene keine grössere Menge Zucker ausführen könnte, als die Einfuhr in die Leber beträgt. Die

Menge müsste sogar entschieden geringer sein, weil unzweifelhaft ein Theil des zugeführten Zuckers zur Glycogenbildung verwendet wird.

Der Lebervenenzucker, zum mindesten jener Bruchtheil, der in der Leber hinzugekommen, ist also unzweifelhaft in der Leber gebildet worden.

C. Zuckerfütterung.

Die nächsten Versuche waren die mit Zuckerfütterung. Die Thiere erhielten, nachdem sie 48 Stunden gefastet hatten, täglich morgens 100 g Rohrzucker in Substanz, die meisten Thiere frassen diese Menge rasch in wenigen Minuten und bekamen nachher Wasser nach Belieben, in Versuch XVIII. wurde der Zucker in Wasser gelöst. Bei den drei letzten Versuchen waren die Thiere die ganze Zeit über im Käfig, der Harn wurde gesammelt und auf Zucker untersucht.

Die auf der folgenden Seite befindliche Tabelle enthält die gewonnenen Daten.

Die Resultate sind folgende:

1. Bei Zuckerfütterung ist der mittlere Zuckergehalt des Pfortaderblutes grösser als bei Hunger und Stärkefütterung. In einzelnen Versuchen, und zwar wenn die Untersuchung 2 bis $2^1/_2$ Stunden nach der Fütterung stattfand, ist die Zuckereinfuhr durch die Pfortader am beträchtlichsten, der Zuckergehalt des Pfortaderblutes beträgt dann 0,2—0,25 pCt. Bei Thieren, welche 3 Stunden nach der Fütterung untersucht wurden, ist der Zuckergehalt des Pfortaderblutes schon beträchtlich geringer, und wenn die Untersuchung 4—$4^1/_2$ Stunden nach der Fütterung stattfand, ist der Zuckergehalt des Pfortaderblutes nicht grösser, als in vielen Hungerversuchen, trotzdem im Magen und Dünndarm, wie in Versuch XXIII, noch Zucker vorhanden war. Die stärkste Zuckerresorption tritt in den ersten 2 Stunden auf, sie wird dann wesentlich geringer und die Zufuhr ist eine so all-

Tabelle der Zuckerfütterungsversuche.

Versuchsnummer.	Fütterungsdauer in Tagen.	Stunden zwischen Versuch und letzter Fütterung.	Zuckergehalt in pCt.			Leberzucker in pCt.	Gesammtkohlehydrate d. Leber in pCt.	Körpergewicht in kg.		Anmerkungen.
			Carotisblut.	Pfortaderblut.	Lebervenenblut.			Anfang.	Ende.	
XVIII.	6	2	0,156	0,200	0,229	0,53	7,5	9,5	8,0	Zucker in 50 ccm Wasser gelöst.
XIX.	4	2	0,180	0,250	0,359	0,69	9,8	7,8	7,6	Nahrung 100 g Zucker in Substanz. Im Magen etwas invertirter und viel Rohrzucker, in Summa 25 g Zucker, im Dünndarm Zucker.
XX.	5	$4^1/_4$	0,161	0,136	0,250	0,57	11,2	8,4	8,1	In dem üb. Nacht gestandenen Magen- u. Darminhalt kein Zucker nachzuweisen. Harn reducirt. Lebervenenblut durch Canüle.
XXI.	8	3	0,163	0,176	0,238	0,49	12,6	—	—	Im Magen Invert- und Rohrzucker. Im Darm kl. Mengen reducirender Zucker. Kein Rohrzucker. Canüle.
XXII.	6	$2^1/_2$	0,169	0,209	0,196	0,33	8,3	9,2	8,3	Mageninhalt Abl. 10,7 pCt. rechts. Durch Reduction 0,3 pCt. Im Dünndarm nur Invertzucker. Ablenkung —0,5. Canüle.
XXIII.	7	4	—	0,144	0,250	—	—	—	—	Am letzten Tage Zucker in Wasser gelöst genommen. Im Magen kl. Mengen Zucker, im Dünndarm 0,18 pCt. reduc. Zucker, mit Säure gekocht 0,48 pCt. Zucker. Canüle.
		Mittel:	0,165	0,186	0,265					

mälige, dass sie in kleinen Blutportionen nicht zur Erscheinung kommt.

2. Auch bei ausschliesslicher Zuckernahrung ist das aus der Leber strömende Blut zuckerreicher, als das in die Leber einströmende Blut. Unter den angestellten Versuchen ist nur ein einziger (Versuch XXII.), bei welchem das zugeführte Blut etwas mehr Zucker enthielt, als das ausgeführte. Aber alle die anderen Versuche beweisen zur Genüge, dass mindestens ein Theil des Lebervenenzuckers in der Leber gebildet wurde.

3. Die Glycogenbildung ist bei Zuckerzufuhr eine sehr grosse. Der Glycogengehalt beträgt bei einzelnen Thieren 11 bis 12 pCt.

4. Die Zuckerausscheidung im Harn bei ausschliesslicher Zuckerfütterung steht wohl mit der Zuckerbildung in der Leber in gar keinem Zusammenhange. Der Leberzucker ist bekanntlich Traubenzucker, während der ausgeschiedene Zucker Rohr- und Invertzucker ist. Derselbe ist ein kleiner Bruchtheil des eingeführten, nicht assimilirten Zuckers.

D. Dextrinfütterung.

Ich habe einige Tage mit Zucker und Dextrin gefüttert, und zwar wurde in zwei Versuchen je 80 g Dextrin und Zucker in Form eines Breies gegeben, in einem dritten Versuche wurden dieselben Quantitäten in Form eines Kuchens verabreicht.

Die Thiere waren, als das Blut entnommen wurde, noch in voller Verdauung. Der Magen enthielt noch einen Theil der eingeführten Nahrung und im Dünndarm war Dextrin und Zucker vorhanden. Eigenthümlich war es, wie viel Galle dem Dünndarminhalte beigemengt war, derselbe war dunkelbraun und konnte durch noch so häufiges Filtriren durch Kohle nicht licht erhalten werden. Für die directe Zuckerbestimmung verdünnte ich den Dünndarminhalt aufs Zehnfache und dann war die Titrirung sehr gut ausfürbar. Zum Behufe der Umwandlung des etwa vorhandenen Dextrins in Zucker wurden 10 ccm der

Dünndarmflüssigkeit mit 2 ccm 10proc. Salzsäure in der geschlossenen Röhre durch 6 Stunden im Wasserbade erhitzt, es hatte sich eine kleine schwarze Masse, die wie ein Stück Kohle aussah, ausgeschieden und die gesammte Flüssigkeit war sehr schön, klar, durchsichtig und lichtgelb geworden.

Die auf der folgenden Seite befindliche Tabelle giebt die erhaltenen Versuchsdaten.

Die Resultate dieser Versuche sind:

1. Bei keiner anderen Versuchsreihe ist das Portablut so reich an Zucker, als bei Dextrinfütterung. Der Uebertritt des Zuckers aus den Darmcapillaren ist weit energischer, als bei Stärkefütterung. Wahrscheinlich ist bei Stärkefütterung die Umwandlung in Zucker eine so langsame, dass in einer Zeiteinheit nur sehr kleine Mengen Zucker für die Resorption vorbereitet sind, während bei Dextrinfütterung ein reicheres Material für die Aufsaugung zur Verfügung steht und dadurch das Portablut reicher befrachtet ins Blut gelangt.

2. Aber auch bei Dextrinfütterung ist das Lebervenenblut zuckerreicher, als das Portablut. Die Zunahme beträgt im Mittel 0,07 g. Die ziffermässigen Resultate über Dextrinfütterungen stimmen mit denen, welche Bleile[1]) erhalten hat. In den Versuchen, bei welchen das Blut der Lebervene bei offener Vena cava inf. gesammelt war, fand er als mittleren procentischen Zuckergehalt für das Pfortaderblut 0,380 und für das Lebervenenblut 0,309, dagegen erhielt er in den vier Beobachtungen, bei welchen das Lebervenenblut möglichst rein nach v. Mering's Methode aufgefangen wurde, aus dem Portablut 0,285 und aus dem Lebervenenblut 0,334 pCt. Zucker.

Bleile's Versuche, d. h. jene, bei welchen das Lebervenenblut isolirt gesammelt wurde, geben fast dasselbe ziffermässige Resultat, welches aus meinen Versuchen hervorgeht, es enthält das Lebervenenblut 0,05—0,07 mehr Zucker, als das

[1]) Bleile, l. c.

Tabelle der Dextrinfütterungsversuche.

Versuchsdauer.	Fütterungsdauer in Tagen.	Stunden zwischen Versuch und letzter Fütterung.	Zuckergehalt in pCt.			Leberzucker in pCt.	Kohlehydrate der Leber in pCt.	Körpergewicht.		Anmerkungen.
			Carotisblut.	Pfortaderblut.	Lebervenenblut.			Anfang.	Ende.	
			Zucker- und Dextrinfütterung.							
XXIV.	5	3	0,162	0,264	0,272	—	—	20,6	19,2	Magen prall gefüllt. Inhalt reducirt stark.
XXV.	4	2½	0,185	0,320	0,347	1,0	11,0	10,9	11,0	
XXVI.	5	3	0,128	0,192	0,367	0,8	13,2	8,6	8,4	Kuchen sehr zäh, am Tage vor dem Versuche 360 g in 2 Portionen, am Versuchstage 160 g, Mageninhalt auf 150 ccm, enthält 6,6 pCt. Zucker, sehr stark rechtsdrehend.
			150 g Dextrinkuchen.							
XXVII.	5	4	0,230	0,258	0,294	—	7,0	16,0	15,6	Mageninhalt gering, stark sauer, 0,4 pCt. Zucker, Lymphgefässe strotzend. Dünndarminhalt 1,7 pCt. Zucker, mit CLH erhitzt 5 pCt. Zucker.
		Mittel:	**0,176**	**0,256**	**0,320**					

Pfortaderblut. Wenn man berücksichtigt, dass bei der Dextrinfütterung unzweifelhaft ein grosser Theil des eingeführten Zuckers als Glycogen in der Leber zurückbleibt, muss man erkennen, dass selbst für den Fall, dass das Lebervenenblut nur denselben Zuckergehalt zeigte wie jenes der Pfortader, doch ein Theil dieses Zuckers aus der Leber stammen müsse, weil dadurch das Deficit in Folge des in Form von Glycogen zurückgehaltenen Zuckers gedeckt wird.

3. Unter den Versuchen mit Dextrinfütterung finden wir den höchsten Glycogengehalt der Leber, dieser betrug bei einem Thiere mehr als 13 pCt.

E. Fleischfütterung.

Die Thiere erhielten nach 24stündigem Hungern täglich 500 g Fleisch, am Versuchstage 300 g. Zwei bis drei Stunden nach der Fütterung wurde der Versuch ausgeführt.

Die nachstehende Tabelle giebt die gewonnenen Resultate.

Tabelle der Fleischfütterungsversuche.

Versuchs-nummer.	Fütterungsdauer in Tagen.	Körpergewicht.		Zuckergehalt in pCt.			Anmerkung.
		Anfang.	Ende.	Carotisblut.	Pfortaderblut.	Lebervenenblut.	
XXVIII.	7	13,3	13,4	0,185	**0,192**	**0,265**	Canüle, Bauchhöhle.
XXIX.	7	8,2	8,2	0,155	**0,141**	**0,430**	Unterbunden.
XXX.	7	9,2	9,2	0,180	**0,143**	**0,300**	Unterbunden.
XXXI.	8	9,5	9,9	0,161	**0,110**	**0,230**	Unterbunden.
XXXII.	8	13,5	13,8	0,167	**0,137**	**0,200**	Canüle.
XXXIII.	7	10,7	9,8	0,151	**0,161**	**0,210**	Canüle, Bauchhöhle.
XXXIV.	7	13,0	12,7	0,137	**0,101**	**0,230**	Canüle.
XXXV.	10	8,9	8,2	0,158	**0,145**	**0,384**	Canüle.
Mittel aus allen Versuchen:				**0,155**	**0,141**	**0,281**	

Der Zuckergehalt des Lebervenenblutes ist doppelt so gross, als der der Pfortader.

F. Fettfütterung.

Die letzte Versuchsreihe bestand in Fettfütterung. Die Thiere erhielten 200—250 g Schweinefett (nicht ausgelassen) täglich. Das 1. und das 2. Versuchsthier erhielten 200 g Fett, 100 g Fleisch, alle die anderen 250 g Fett und 50 g Fleisch täglich. In den späteren Fütterungstagen wurde die Fleischration verringert und in den letzten 3—4 Tagen nur Fett gegeben. Am Versuchstage erhielt das Thier 3 Stunden vor dem Versuche 100 g Fett und kein Fleisch.

Die drei letzten Versuchsthiere wurden in einem Käfig gehalten, dort gefüttert, aller Harn gesammelt und in demselben, wie in dem Wasser, mit welchem der Stall zuletzt ausgespült wurde, der Stickstoff bestimmt.

Die Lebern der Thiere kennzeichneten sich schon makroskopisch als exquisite Fettlebern. Bei einigen wurde der Fettgehalt bestimmt. Die getrocknete und gepulverte Leber wurde in einem Soxhlet'schen Extractionsapparate bis zur vollständigen Erschöpfung mit Aether extrahirt, was oft 48 Stunden dauerte, der Aether abgedampft und die zurückgebliebene braungelbe, bei niederer Temperatur vollständig erstarrende Masse gewogen.

Das Blut der Lebervene wurde bei allen Hungerversuchen ausnahmslos aus der in eine Lebervene eingestossenen Canüle gewonnen. (Siehe die Tabelle auf nächster Seite.)

Die 2 letzten Columnen, Harnmenge und Stickstoffgehalt des Harns, geben die während der ganzen Fütterungsperiode ausgeschiedene Harnmenge und die aus den einzelnen Analysen summirte Stickstoffmenge.

Der Fettgehalt der Leber bezieht sich auf die frische, feuchte Leber. Ich habe im Versuche XXXIII. den Wassergehalt bestimmt. In 30 g Leber waren 18 g Wasser enthalten, also circa 60 pCt. Dieselbe Lebermenge enthielt 7,82 g Fett,

Versuchs-nummer.	Fütterungsdauer.	Körpergewicht. Anf.	Ende	Blutzucker in pCt. Carotis.	Porta.	V. hep.	Leberzucker.	Gesammtkohlehydrate d. Leber.	Fettgehalt der Leber.	Harnmenge in ccm.	N-Gehalt d. Harns in Gramm.
XXXVI.	7	10,4	10,6	0,115	**0,104**	**0,202**	—	—	—	—	—
XXXVII.	8	11,0	11,4	0,117	**0,128**	**0,230**	1,1	2,4	—	—	—
XXXVIII.	7	11,5	10,0	0,155	**0,129**	**0,222**	0,9	1,7	—	—	—
XXXIX.	10	15,0	15,8	0,150	**0,109**	**0,210**	1,1	2,3	—	—	—
XXXX.	12	10,0	9,8	0,100	**0,100**	**0,156**	0,5	0,9	17 pCt.	—	—
XXXXI.	9	15,8	15,6	0,115	**0,120**	**0,270**	1,0	2,1	11 „	1800	13,8
XXXXII.	7	18,8	11,6	0,125	**0,111**	**0,256**	1,0	2,0	10,9 „	1810	14,6
XXXXIII.	9	11,7	11,5	0,150	**0,114**	**0,196**	—	—	26 „	950	15,0
Mittel aus allen Vers.:				**0,128**	**0,114**	**0,217**					

es ist dies, für die trockene Leber berechnet, 65 pCt. Fett. Die Normalleber des Menschen (nach Bibra's Untersuchung der Leber eines jungen Mannes, der in Folge eines Sturzes gestorben war) enthielt 76 pCt. Wasser und 2,5 pCt. Fett. Aehnlich ist auch der Wasser- und Fettgehalt der Lebern verschiedener Thiergattungen: Ochs, Reh, Tauben, welche v. Bibra untersuchte.

Perl hat den Fettgehalt der unter dem Namen der Fettleber bekannten, pathologiseh veränderten Leber bestimmt, er fand, dass bei hochgradiger Fettleber (der Säufer oder der an Lungentuberculose Verstorbenen) der Wassergehalt der Leber von 75—78 pCt. (Normalleber) auf 60—62 pCt. gesunken ist, und dass der Fettgehalt 51—62 pCt. der festen Substanz beträgt. Meine Versuche zeigen, dass eine Fettfütterung von 8 Tagen schon Verhältnisse hervorrufen kann, wie sie der Fettleber eigenthümlich sind. Doch ist dieser übermässige Fettgehalt nicht die Regel. In den vier Fällen, bei welchen ich den Fettgehalt bestimmte, trat nur einmal ein so excessiver Fettgehalt auf. Einmal betrug derselbe für die feuchte Leber 17 pCt. und zwei-

mal 10—11 pCt. Es ist vielleicht kein zufälliges Zusammentreffen, dass bei den zwei Thieren, bei welchen der Fettgehalt so übermässig gross war, der Zuckergehalt des Lebervenenblutes, also die Zuckerbildung in der Leber viel geringer ist, als bei allen anderen Versuchen. Es wäre denkbar, dass eine so übermässige, nahezu pathologische Fettanhäufung in der Leber die Thätigkeit der Leberzelle für die Zuckerbildung schon beeinträchtigt. Darüber müssten weitere Versuche Aufschluss geben.

Dass aber auch bei der hochgradigsten Fettleber die Zuckerbildung noch besteht, erfuhr ich durch die Analyse einer Leber einer gemästeten Gans. Es war ein Prachtexemplar jener Lebern, wie sie zur Bereitung von Strassburger Leberpasteten verwendet werden. Aus einer Portion dieser Leber wurde durch wiederholtes Kochen, Abpressen und Verreiben des Pressrückstandes der Zucker vollständig extrahirt und in dem eingeengten Decocte Zucker und Gesammtkohlehydrate bestimmt; der Zuckergehalt betrug 1,3 pCt. und der an Gesammtkohlehydraten war 2,3 pCt.

Bei unseren Fütterungsversuchen enthält die Leber reichlich Zucker. Während im Allgemeinen die dem Thiere unmittelbar nach dem Tode excidirte und in siedendes Wasser eingetragene Leber 0,4—0,5 pCt. beträgt, finden wir bei allen Fettfütterungen den Zuckergehalt nahezu 1 pCt., und nur im Versuche XXXX, wo die Zuckerbildung sehr mässig ist, finden wir den Zuckergehalt der Leber 0,5 pCt. Die Summe der Gesammtkohlehydrate ist ungefähr dieselbe wie bei den Hungerversuchen, und ist, wie dies bereits von vielen Forschern mitgetheilt wurde, bei Fettfütterung sehr gering.

Das wichtigste Resultat unserer Fettfütterung ist, dass ebenso wie bei Fleischfütterung und Fütterung mit Kohlehydraten das aus der Leber strömende Blut (das Lebervenenblut) nahezu doppelt so viel Zucker enthält, als das in die Leber eintretende Blut (das Pfortaderblut). Es drängt sich nun zunächst die Frage auf, aus welcher Quelle stammt dieser Zucker,

und aus welchem Materiale hat die Leber diesen Zucker gebildet?

Die Thiere, mit welchen ich die Fettfütterungsversuche anstellte, hatten im Durchschnitte 10—12 kg Körpergewicht, die Blutmenge, welche innerhalb 24 Stunden die Leber durchströmte, war mindestens 200 Liter, und da die Zuckeraufnahme in der Leber 0,1 pCt. beträgt, würden diese Thiere in 24 Stunden 200 g Zucker in den Kreislauf geführt haben.

Es ist undenkbar, dass diese Zuckermenge auf Kosten von Kohlehydraten, resp. Glycogen, welches im Körper aufgespeichert war, sich gebildet hat; wenn selbst — was niemals der Fall war — der Fettfütterung eine Zuckerfütterung vorausgegangen wäre, konnten in der Leber eines 12 kg schweren Thieres, dessen Lebergewicht circa 420 g beträgt, bei einem 10proc. Glycogengehalt 42 g Glycogen angehäuft sein. Wenn wir den gesammten Glycogengehalt der Muskeln (45 pCt. des Körpergewichts und 0,9 pCt. Glycogen) hierzu addiren, würde beim Beginne der Fettfütterung der Glycogenbestand circa 90 g betragen und dieser würde nicht genügen, um nur für einen Tag ausreichendes Material zur Zuckerbildung zu geben.

Es wäre nun denkbar, dass die Zuckerbildung während der Fettfütterung aus der Spaltung der Eiweisskörper entstanden sei. Ich habe zu diesem Zwecke in drei Versuchen während der ganzen Fettfütterung den Harn gesammelt und die in diesem enthaltene Stickstoffmenge bestimmt: es waren in jedem der drei Versuche circa 15 g N ausgeschieden. Diese Menge Stickstoff entspricht 100 g Eiweisskörpern oder 500 g Fleisch. Nun bedarf es aber zur Bildung von 100 g Zucker so viel Kohlenstoff, als in 300 g Fleisch enthalten ist. Mit der gesammten Menge des umgesetzten Fleisches hätten, wenn selbst der gesammte Kohlenstoff des Fleisches für Zuckerbildung verwendet worden wäre — was nicht denkbar ist, da für die Bildung des Harnstoffes ein Theil benutzt wird —, kaum 30 g Zucker ge-

bildet werden können, also lange nicht so viel, als in einem Tage ausgeschieden wird.

Es ergiebt sich aus allen diesen Thatsachen mit zwingender Nothwendigkeit, dass das mit der Nahruug eingeführte Fett das Material war, aus welchem die Leber Zucker gebildet hat.

Es erklärt sich, nachdem die Thatsache der Zuckerbildung aus Fett festgestellt ist, in welcher Weise die Leber des hungernden Thieres ihren Zucker zu bilden vermag. Ich fand in den acht 6—10tägigen Hungerversuchen, welche ich angestellt habe, dass das Blut der Lebervene nahezu doppelt soviel Zucker aus der Leber ausführt, als mit der Pfortader in die Leber gelangt ist. Ich hatte nachgewiesen, dass das möglicherweise vorhandene Glycogen kaum ausreichen würde für die Zuckerbildung eines Tages. Ich hatte auch in einer Reihe von Hungerversuchen die Stickstoffausscheidung im Harne bestimmt, sie war wechselnd, die höchste Stickstoffausscheidung entsprach einem Fleischumsatze, dessen Kohlenstoff für die Bildung von 120 g Zucker ausgereicht hätte, die geringste Stickstoffausscheidung entsprach einem Fleischumsatze, dessen Kohlenstoff nur für die Bildung von circa 50—60 g ausreichte. Ich bemerkte bei Besprechung dieser Versuchsresultate: „Man hätte sich zu denken, dass entweder die Zuckerbildung in der Leber während des Hungerns eine sehr geringe sei, dass nämlich die Blutströmungsgeschwindigkeit herabgesetzt sei, und dass also, trotz des percentisch beträchtlich vermehrten Zuckergehaltes des Lebervenenblutes, doch nur eine geringe, der Eiweissumsetzung entsprechende Zuckerausfuhr statthat, oder wenn die Hypothese einer wesentlichen Verringerung der Blutströmung sich nicht als richtig herausstellt, dann bliebe nur die Annahme übrig, dass auch andere nicht stickstoffhaltige Organtheile und in erster Linie das Fett sich an der Zuckerbildung mitbetheiligt haben; vielleicht werden weitere Ernährungsversuche in diese Frage Licht bringen.“ Die Versuche über

Fettfütterung haben nun dieses Licht gebracht, aus Fett vermag die Leber Zucker zu bilden. Statt also zu der durch keine Thatsache bewiesenen Hypothese der Herabsetzung der Circulationsgeschwindigkeit während des Hungerns Zuflucht zu nehmen, ist es natürlicher anzunehmen, dass während des Hungerns das Fett des Thieres sich zum Theil an der Zuckerbildung betheiligt. Es stimmt damit auch die Erfahrung, dass das hungernde Thier nahezu seinen ganzen Fettbestand verliert (nach Voit 97 pCt.), während die Muskeln sich nur mit 30 pCt. an dem Verluste betheiligen.

Ich möchte nun die Ergebnisse meiner Ernährungsversuche in Kürze resumiren.

Ich habe in 6 Fütterungsversuchen an 43 Hunden den Zuckergehalt des in die Leber eintretenden und des aus der Leber strömenden Blutes bestimmt.

Die nachstehende kleine Tabelle enthält übersichtlich die in Bezug auf den Zuckergehalt erlangten Resultate.

Zahl der Versuche.	Art der Ernährung.	Zuckergehalt in pCt.			Zuckerplus im Lebervenenblute.	
		Carotis.	Pfortader.	Lebervene.	absolut.	relativ in pCt.
8	Hunger	0,157	0,147	0,260	0,113	76
9	Stärke	0,150	0,147	0,261	0,114	77
6	Zucker	0,165	0,186	0,265	0,079	42
4	Dextrin und Zucker	0,176	0,258	0,327	0,069	26
8	Fleisch	0,155	0,141	0,281	0,140	99
8	Fett	0,128	0,114	0,217	0,113	90
43						

Die wichtigsten Ergebnisse meiner Versuche sind:

1. Das aus der Leber ausströmende Blut enthält ausnahmslos mehr Zucker, als das in die Leber gelangende Blut. Bei reicher Zucker- oder Dextrinnahrung ge-

langt, zumal in den ersten auf die Fütterung folgenden Stunden, soviel Zucker ins Pfortaderblut und mit diesem in die Leber, dass dadurch die Zuckerzunahme in der Leber nahezu verdeckt wird, dass sogar in einzelnen, 2—2½ Stunden nach diesen Fütterungen angestellten Versuchen der Zuckergehalt des ein- und ausströmenden Blutes gleich ist. Wenn man aber der Ueberlegung Raum giebt, dass von diesem eingeführten Zucker ein grosser Theil in der Leber als Glycogen zurückgehalten wird, muss man erkennen, dass, wenn der ausgeführte Zucker auch ziffermässig dem eingeführten vollkommen gleich ist, derselbe doch nicht bloss Nahrungszucker, sondern zum Theile in der Leber producirter Zucker ist. Schon vier Stunden nach der Zuckerfütterung ist die Hochfluth der Zuckereinfuhr vorüber und die Zuckerproduction der Leber kommt in den Ziffern zur Erscheinung, indem die Ausfuhr fast doppelt so gross ist als die Einfuhr. Als Durchschnitt aus allen Zucker- und Dextrinfütterungen ergiebt sich noch immer ein Zuckerplus von 26—42 pCt. in dem Lebervenenblute gegen den Zuckergehalt der Pfortader. Bei allen anderen Fütterungsformen, etwa mit Ausnahme der Fleischfütterung, scheint die Zuckerbildung in der Leber gleichmässig gross zu sein, das Zuckerplus des Lebervenenblutes schwankt in den verschiedenen Fütterungsformen in den engen Grenzen zwischen 0,111—0,114. Diese letzte Ziffer gehört den Hungerversuchen an und sie beweist, dass auch während des Hungerns die Zuckerbildung in der Leber gleichmässig fortdauert. Nur bei Fleischfütterung scheint eine etwas reichere Zuckerbildung stattzufinden, die absolute Steigerung des Zuckergehaltes im Lebervenenblute beträgt 0,141 und ist percentisch der Zuckergehalt des Lebervenenblutes nahezu doppelt so gross als in der Pfortader.

2. Der in der Leber neugebildete Zucker ist vom Nahrungszucker, wie von den mit der Nahrung eingeführten Kohlehydraten vollständig unabhängig. Diese Thatsache wird vor allem durch alle jene Fütterungsversuche

festgestellt, bei welchen keine Spur von Zucker oder von Kohlehydraten mit der Nahrung eingeführt wurde.

3. Auch das Leberglycogen ist an der Zuckerbildung in der Leber unbetheiligt. Das wird bewiesen a) durch jene Fütterungsversuche, bei welchen nahezu kein Glycogen gebildet wurde, insbesondere durch die Fettfütterungsversuche; b) durch die Hungerversuche, bei denen das Glycogen sehr rasch auf ein Minimum sinkt und endlich ganz schwindet; c) endlich auch durch die Fütterungsversuche mit Kohlehydraten, speciell bei Stärkemehlnahrung. Würde der Leberzucker aus dem Glycogen entstehen, könnte, da letzteres nur aus einem Theile der eingeführten Kohlehydrate gebildet wurde, auch nicht ein Atom mehr Zucker aus der Leber ausgeführt werden, als in Form von Kohlehydraten mit der Nahrung eingeführt wurde.

4. Eiweiss und Fett sind das Material, aus welchem die Leber den Zucker bildet. Die Zuckerbildung aus Albuminaten wird durch die Fleischfütterungsversuche erwiesen. Die Thiere, die ausschliesslich mit Fleisch gefüttert wurden, hatten den reichsten Zuckergehalt im Lebervenenblute. Die Zuckerbildung aus Fett wird bewiesen: a) durch die Fettfütterungsversuche und b) durch die Hungerversuche. Bei beiden Versuchsreihen ist die Stickstoffausscheidung eine so geringe, dass der ausgeführte Zucker nicht auf das umgesetzte Fleisch als einziges Bildungsmaterial zurückgeführt werden kann. Da bei Hunger-, wie bei Fettfütterung das Glycogen in verschwindend kleiner Menge auftritt, kann auch dieses nicht als Quelle für die Zuckerbildung angesehen werden, und es ergiebt sich mit zwingender Nothwendigkeit, dass aus dem Fette Zucker entstehen muss.

Es ist wohl mehr als wahrscheinlich, dass beim Hungern beide Bildungsmateriale, Fleisch und Fett, für die Zuckerbildung herbeigezogen werden und der Umstand, dass bei langen, bis zum Inanitionstode fortgesetzten Hungerperioden mehr als 90 pCt. des Körperfettes verschwinden, dürfte darauf hinweisen, dass

gerade Fett das Hauptcontingent für diese wichtigste Stoffwechselfunction bildet.

In gleicher Weise möchte es in dieser leichteren Umsetzung des Fettes in Zucker seine Erklärung finden, dass Fettnahrung in hohem Grade im Stande ist, den Fleischumsatz zu reduciren.

Die Resultate meiner Ernährungsversuche haben aber eine die Frage über das Material, aus welchem der Zucker entsteht überragende Bedeutung, sie lehren, dass Kohlehydrate aus Albuminaten und aus Fett entstehen können.

Die Bildung von Kohlehydraten resp. von Zucker aus Eiweisskörpern habe ich vor mehr als 25 Jahren zuerst festgestellt, indem ich Fälle mittheilte[1]) von Diabeteskranken der schweren Form, welche bei ausschliesslicher Ernährung mit Fleisch reichliche Mengen Zucker ausschieden. Diese Thatsache fand seitdem durch zahllose klinische Fälle ihre Bestätigung. v. Mering und Külz haben dieselbe dadurch bestätigt, dass sie Diabeteskranke unter Controle nur Fleisch essen liessen und eine nicht unbeträchtliche Zuckerausscheidung fanden. v. Mering hat in neuerer Zeit durch die interessante Entdeckung, dass durch grösse Gaben von Phloridzin Thiere diabetisch gemacht werden können, Gelegenheit gehabt nachzuweisen, dass Thiere, welche durch Hunger und Phloridzin vollkommen glycogenfrei gemacht wurden, durch weitere Gaben Phloridzin so hochgradig diabetisch gemacht werden konnten, dass sie noch bis 19 pCt. Zucker ausschieden[2]). v. Mering schliesst aus diesen Versuchen, dass der Zucker nur aus dem Eiweiss entstanden sei, da der Kohlehydratbestand des Thieres bereits geschwunden war, und aus dem Fett doch nur eine kleine Menge Zucker entstehen könne, da nur der Glyceringehalt des Fettes, wie v. Mering meint, an der Zuckerbildung Theil zu nehmen im Stande sei. Diese Annahme ist durch meine Versuche

[1]) Beiträge zur Casuistik der Meliturie. Virch. Arch. XXI. Bd. 1861.

[2]) v. Mering, Ueber Diabetes mellitus. Verhandl. des IV. Congr. für innere Med. 1887.

widerlegt, da ich nachgewiesen habe, dass auch aus Fettsäuren, wie aus Seifen, Zucker gebildet wird. Die Zuckerbildung des durch Phloridzin diabetisch gemachten Thieres kann also sowohl auf Kosten von Albuminaten wie aus Fett entstanden sein. Für die Zuckerbildung aus Albuminaten sind unzweifelhaft die Erfahrungen an Diabetikern der schweren Form viel beweisender, als jene bei Phloridzindiabetes. Bei Diabetikern, speciell bei solchen, die an der schweren Form leiden, ist der Fettbestand des Körpers ein sehr geringer, und wenn sie bei ausschliesslicher Nahrung mit Fleisch Zucker zu bilden fortfahren, ist derselbe gewiss nur auf Kosten von Eiweisskörpern entstanden.

Durch die von mir nachgewiesene Vermehrung des Leberzuckers bei Anwesenheit von Pepton ist die Möglichkeit, dass Kohlehydrate aus Eiweisskörpern entstehen, experimentell festgestellt. Dass diese Bildung ununterbrochen und in grossem Maassstabe wirklich stattfindet, ist durch meine Ernährungsversuche mit magerem Fleische erwiesen. Ich habe 8 Thiere durch je 8 [illegible]

[illegible]

fütterungsversuchen ist der Umsatz von Stickstoffgeweben annähernd genau festzustellen und dadurch mit Bestimmtheit und ziffermässig zu ermitteln, wie viel Fett sich an der Zuckerbildung betheiligte.

Ich habe ferner auf experimentellem Wege festgestellt, dass die Zuckerbildung aus Fett nicht bloss auf Kosten des Glycerins stattfindet, dass aus Fettsäuren ebenso wie aus dem neutralen Fett Zucker entsteht, und die Ernährungsversuche bestätigen auch dieses Experiment, da bei Fettfütterungs- und bei Hungerversuchen doch nur ein Bruchtheil des gebildeten Zuckers entstehen könnte, wenn das Glycerin allein das Bildungsmaterial war. Eine schöne Bestätigung für die Bedeutung der Fettsäuren geben die interessanten Beobachtungen von Munk[1]). Derselbe brachte Hunde mit Fleisch und einer bestimmten Menge Fett in's Stickstoffgleichgewicht und zeigte, dass dieses Thier im Stickstoffgleichgewicht verharre, wenn er statt des Fettes die aus diesem Fette dargestellten Fettsäuren bei unveränderter Fleischmenge verfüttere. Es war also dadurch bewiesen, dass die Fettsäuren das eigentliche Arbeitsmaterial bildeten, d. h. dass aus ihnen die Kraftquelle, der Zucker, gebildet wird.

Wenn wir nun noch auf die erwähnten, an Pflanzen gemachten Beobachtungen hinweisen, ist es unzweifelhaft, dass die Bildung von Kohlehydraten aus Fett im Thier- wie im Pflanzenkörper zu den normalen Processen des Stoffwechsels gehört.

---

[1]) Du Bois-Reymond's Arch. 1879 u. 1883.

XI. Vorlesung.

Die Umsetzung des Blutzuckers. Beweise für deren stetiges Erfolgen. Ausschaltungsversuche von Minkowsky, von Bock und Hoffmann und meine Versuche. Ort der Umsetzung.

Wie Zuckerbildung eine stetige Function der Leber ist, so ist auch dessen Umsetzung ein ununterbrochen vor sich gehender Stoffwechselvorgang. Bernard hat diese Umsetzung dadurch erschlossen, dass er in den von ihm ausgeführten vergleichenden Analysen zwischen Zuckergehalt des arteriellen und venösen Blutes gefunden hatte, dass das venöse Blut zuckerärmer sei als das arterielle. Er folgerte daraus, dass der Zucker in den vom Blute durchströmten Organen umgesetzt werde. Pavy, der keine Differenz im Zuckergehalte der beiden Blutarten fand, sah gerade darin die wichtigste Stütze für seine Ansicht, dass keine Zuckerumsetzung, also auch keine Zuckerbildung im normalen Leben stattfinde. Diese von Pavy ausgeführten vergleichenden Blutanalysen sind nicht im Stande etwas gegen die Zuckerumsetzung in allen Körperparenchymen zu beweisen. Wenn jede ein Organ durchströmende Blutwelle auch nur ein Minimum von Zucker bei ihrem Durchgang durch das Capillarnetz verliert, muss dieser Verlust sich im gesammten Körper im Laufe von 24 Stunden auf viele Hunderte von Grammen summiren, und doch wären wir ausser Stande, die Verluste in den zur Analyse kommenden Blutmengen durch unsere analytischen Methoden nachzuweisen.

Aber schon eine einfache Betrachtung genügt, um zu be-

weisen, dass die Zuckerumsetzung stetig vor sich gehen müsse. Die Blutmenge eines Thieres beträgt, wie bereits erwähnt, den dreizehnten Theil seines Körpergewichtes. Bei einem für unsere Versuche verwendeten Hunde von 40 kg beträgt die Blutmenge circa 3 kg. Das Carotisblut dieses Hundes hatte 0,15 g Zucker, was auf die gesammte Blutmenge 4,5 g beträgt. Da aber stündlich, bei der Voraussetzung, dass das Lebervenenblut nur 0,1 pCt. Zucker der Leber entführt, ungefähr 18 g Zucker bei diesem Versuchsthiere dem Gesammtblute zugeführt wurden, müsste, wenn der Umsatz dieses Zuckers nur eine Stunde ruhte, das circulirende Blut viermal soviel Zucker enthalten, als es wirklich führt. Die Gleichmässigkeit oder das nur in geringen Grenzen stattfindende Schwanken im Zuckergehalte des Blutes ist ein sicherer Beleg dafür, dass in dem Maasse, als der Zucker neu gebildet wird, er auch für Zwecke des thierischen Haushaltes zerstört wird. Directe Beweise für die Umsetzung des Zuckers liefern jene Versuche, bei welchen die Leber ausgeschaltet wird. Es wird durch die Ausschaltung gleichsam die Quelle für den zuströmenden Zucker abgesperrt, und es ist die Folge, dass schon kurz nach dieser Absperrung der Zuckergehalt im Blute vermindert wird und endlich gänzlich versiegt. Eine grosse Reihe von Ausschaltungsversuchen haben Bock und Hoffmann[1]) ausgeführt. Die Ausschaltung geschah in zweifacher Weise. Nach der ersten Methode wurde die A. coeliaca und meseraica mit den anliegenden Lymphgefässen unterbunden, darauf ein Faden um die Porta geführt, der Obturator dicht über die Nierenvene in die Vena cava eingebracht und durch Wasserdruck aufgeblasen, die Vena cava über und unter der Eröffnungsstelle zugebunden, endlich die Porta zugeschnürt. Nach der zweiten Methode wurde die Aorta mit den beiden Nn. splanchn. vor dem Abgange der A. coeliaca umschnürt, darauf ein Faden um die

[1]) Experimentalstudien über Diabetes. Berlin 1874.

Porta geführt, der Obturator dicht unter den Nierenvenen in die V. cava eingebracht, durch Wasserdruck aufgeblasen, die V. cava dicht über und unter der Eröffnungsstelle, ausserdem noch zwischen Leber und Niere zugebunden, endlich die Porta zugeschnürt. Nach dem Tode wurde stets controlirt und constatirt, dass aus der Leber kein Blut in das Herz gelangen konnte. Die Thiere lebten verschieden lange, von 2 Minuten bis 50 Minuten nach der ersten Methode und bis 95 Minuten nach der zweiten Methode. Aus allen ihren Versuchen haben die Untersucher folgende Resultate als sicher hingestellt:

1. Wenn man die Leber aus der Circulation völlig ausschaltet, dazu die A. coeliaca und meseraica mit den anliegenden Lymphgefässen unterbindet, so wird das Blut in 45 Minuten zuckerfrei.

2. Wenn man die Leber aus der Circulation ausschaltet und die Aorta vor Abgang der Coeliaca, sowie den Ductus thoracicus ebenda unterbindet, wird das Blut in 80 Minuten zuckerfrei.

Minkowski[1]) hat eine grosse Reihe von Versuchen an Gänsen angestellt, die vollständig entlebert wurden. Die Gänse ertrugen diesen Eingriff bis über 20 Stunden, und gingen dann unter Collapserscheinungen zu Grunde. Es stellte sich heraus, dass das Blut der so behandelten Thiere nach einiger Zeit vollständig zuckerfrei war.

Ich habe drei Versuche über Ausschaltung der Leber angestellt. Die Versuche wurden an curarisirten Hunden ausgeführt. Der Vorgang war folgender: Nachdem Blut aus einer Carotis genommen war, wurde der vorletzte Zwischenrippenraum links eröffnet, künstlich Respiration eingeleitet und ein durch einen Ligaturstab geschlungener Faden um die Aorta gelegt. Hierauf wurde rechts der Zwischenrippenraum zwischen der

---

[1]) Minkowski, Ueber den Einfluss der Leberexstirpation auf den Stoffwechsel. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. XXI.

sechsten und siebenten Rippe geöffnet und ein durch einen Ligaturstab gezogener Faden um die V. cava gelegt. Es wurde zuerst (um den oberen Körperabschnitt möglichst blutreich zu erhalten) der Faden um die Aorta und dann der um die Vena cava straff angezogen. Die künstliche Respiration wurde immer durch einen Blasebalg, welchen eine kleine Dampfmaschine trieb, in vollständig gleichmässigem Gange erhalten. Um über den jeweiligen Zustand des Thieres während des Eingriffes unterrichtet zu sein, wurde in bekannter Weise der Blutdruck aufgeschrieben und das zweite Carotisblut entnommen, wenn der Blutdruck bis auf 40 mm Hg gesunken war. Beim letzten Versuche wurde noch eine dritte Blutprobe entnommen und analysirt.

Versuch I.

Hund, 7 kg schwer, wurde nicht gefüttert. Zuerst wurden 41 ccm Carotisblut genommen, hierauf Aorta und Vena cava unterbunden. Nach 70 Minuten, das Thier war fast sterbend, wurde zum zweiten Male Carotisblut genommen, welches nur langsam, zuletzt tropfenweise abfloss. Ich erhielt in Summa 32 ccm.

Das ursprüngliche Carotisblut enthielt 0,146 pCt. Zucker. Das Filtrat des zweiten Carotisblutes, welches 70 ccm betrug, entfärbt die Fehling'sche Lösung gar nicht. Ich verbrauchte 25 ccm für 1 ccm Lösung und die Flüssigkeit war unverändert blau. Am Boden des Kölbchens ein minimaler Anflug von Cu-Oxydul. Ich engte den Rest von 37 ccm auf 19 ccm ein und jetzt erhielt ich die schönste Reduction. Für 1 ccm Kupferlösung wurden verbraucht 14 ccm = 0,04 pCt. Ich führe diesen Vorgang im Detail an, weil er beweist, wie leicht Irrungen vorkommen, wenn man es mit sehr kleinen Mengen Zucker zu thun hat, und wie es geschehen konnte, zumal wenn man mit kleinen Blutmengen arbeitete, dass der Zuckergehalt nicht nachgewiesen und das Blut für zuckerfrei angesehen würde.

Versuch II.

Hund, 8 kg, hatte durch 2 Tage nur Fleisch gegessen.

Carotisblut, 43 ccm, enthielt 0,136 pCt. Zucker. Aorta und V. cava unterbunden. Blutdruck sinkt sehr rasch, ist nach 30 Minuten auf 40 mm gesunken. Thier fast sterbend. Blut aus der Carotis kommt nur tropfenweise. Herz wird durch die in den Brustraum eingeführte Hand ausgepresst und so 29 ccm Blut gesammelt. Zuckergehalt 0,067 pCt.

Versuch III.

Hund, 14,3 kg. Das zuerst gesammelte Carotisblut (45 ccm) enthielt 0,230 pCt. Zucker. Die Analyse wurde dreimal gemacht, weil der hohe Zuckergehalt, den ich bis jetzt noch nie im Carotisblute beobachtet hatte, einen Irrthum besorgen liess. Aber es stimmten alle Analysen sehr schön. Der Blutdruck betrug 140 mm Hg.

Aorta und V. cava unterbunden. Der Blutdruck sinkt allallmälig, nach 40 Minuten beträgt er 84 mm. Es wird Carotisblut genommen (53 ccm), es fliesst im Strahle. Der Zuckergehalt 0,16 pCt.

Nach 60 Minuten ist das Thier sterbend. Blutdruck 20 mm. Carotisblut III. fliesst in Tropfen, das Herz wird ausgedrückt. Ich erhalte 28 ccm Blut. Zucker 0,12 pCt.

Nachstehende kleine Tabelle enthält die in den drei Ausschaltungsversuchen erhaltenen Resultate.

Versuchsnummer.	Carotis I. Zuckergehalt in pCt.	Carotis II. Zuckergehalt in pCt.	Carotis III. Zuckergehalt in pCt.
I.	0,146	0,04	—
II.	0,136	0,06	—
III.	0,230	0,16	0,12

Es fragt sich zunächst, wo die Umsetzung des Zuckers stattfindet. Bernard hat bekanntlich zuerst gemeint, der Zucker werde in der Lunge verbrannt, und er stützte diese Annahme darauf, dass das Blut des rechten Herzens zuckerreicher gefunden wurde, als das des linken Herzens oder der Arterien. Später haben genauere Untersuchungen, die speciell von Chauveau angestellt wurden, diesen Irrthum aufgeklärt. Chauveau[1]) hat Blut aus der Carotis und aus der Art. pulm. entnommen und den Zuckergehalt vollkommen gleich gefunden. Ich habe gleichfalls einige vergleichende Versuche über den Zuckergehalt des Carotisblutes und den des rechten Herzens angestellt. Das Thier wurde aufgebunden, eine Carotis blossgelegt, unterbunden, eine Canüle mit der Richtung gegen das Herz eingeführt und eine mässige Menge Blut entzogen. Es wurde ferner die Vena jugularis blossgelegt und durch diese eine mit einem geknöpften Obturator versehene Canüle in das rechte Herz geführt, der Obturator zurückgezogen und eine der früheren ungefähr gleich grosse Menge Blut gesammelt. Die nachstehende kleine Tabelle giebt die Ziffern des aus den beiden Blutarten erhaltenen Zuckers in Procenten:

Versuchs-nummer.	Blut aus dem rechten Herzen.	Carotisblut.
I.	0,114	0,107
II.	0,154	0,161
III.	0,158	0,145

Die beiden Blutarten sind also in ihrem Zuckergehalte nahezu gleich. Die kleinen Differenzen sind zum Theil auf der

[1]) Chauveau, Nouvelles recherches sur la question glycogénique. Compt. rend. 1856.

einen, zum Theil auf der anderen Seite und liegen noch innerhalb der Fehlergrenzen. Bernard ist später von der Anschauung, dass der Zucker in der Lunge verbrannt werde, vollständig zurückgekommen und verlegte „die Zerstörung des Zuckers in alle Organe und Gewebe".

Die einfache Beobachtung zeigt, dass das Blut im Capillargebiet eine wesentliche Veränderung erleidet, es tritt als rothes Blut in das Capillarnetz ein und tritt als dunkles venöses Blut aus. Die Gasanalyse lehrt, dass auf diesem Wege das Blut einen Theil seines Sauerstoffes eingebüsst hat und an Kohlensäure reicher geworden ist, diese Umwandlung ist die Folge einer stattgehabten Oxydation. Die Frage ist, wo hat diese Oxydation stattgehabt, erfolgt dieselbe im Blute des Capillarnetzes selbst, oder wandert der Sauerstoff in die Gewebe ein und vollbringt dort die Oxydation. Die meisten Physiologen neigen heute der Ansicht zu, dass die Oxydation sich in den Geweben vollzieht. Die Hauptstütze für diese Auffassung bilden die Oxydationsvorgänge, welche sich bei niederen Thieren vollziehen, welche kein Blut haben. Pflüger und Oertmann machten Versuche an Fröschen, bei welchen statt des Blutes eine Kochsalzlösung circulirte, diese verbrauchten in einer Atmosphäre von Sauerstoff eben so viel Sauerstoff und gaben eben so viel Kohlensäure aus, wie normale Frösche. Dagegen wurden von anderer Seite sehr gewichtige Beweise dafür erbracht, dass die Oxydation sich im Blute vollzieht. C. Ludwig und Alexander Schmidt haben nachgewiesen, dass Erstickungsblut, welches mit gemessenen Mengen Sauerstoff versetzt wird, einen Theil des Sauerstoffes verliert, und dass dafür die Kohlensäure an Menge zunimmt, es hatten sich also im Blute Oxydationsvorgänge vollzogen. Die Vorstellung, dass die Oxydationen sich in den Geweben vollziehen, war naheliegend, so lange man meinte, die Umsetzung der Gewebe gehe unausgesetzt von statten und sei die eigentliche Kraftquelle; nachdem es festgestellt ist, dass die Körpergewebe sich nur in sehr beschränktem

Maasse umsetzen und dass die eigentliche Kraftquelle die Verbrennung des Blutzuckers ist, müsste man annehmen, dass nicht allein der Sauerstoff, sondern auch der Zucker durch die Capillargefässwand in die Gewebe wandere, um dort oxydirt zu werden.

Hoppe-Seyler[1]) hat durch eine Zahl ingeniöser Versuche den Beweis zu erbringen gesucht, dass das Blut seinen Sauerstoff an die Gefässwand abgiebt und zwar nur dann, wenn das Oxyhämoglobin — also die Blutkörperchen — mit der Gefässwand in Berührung kommt. „Die Blutkörperchen, die Träger des Sauerstoffes, welche in den weiten Gefässen wegen ihres höheren spec. Gewichtes stets von der Wandung weg nach dem Innern des Blutstromes getrieben werden, kommen in den Capillaren der Wandung so nahe, als es ihre eigene Dehnbarkeit und die Adhäsion des Plasma an der Gefässwandung erlauben. Hier wird nun die Sauerstoffentziehung, abgesehen von der relativen Langsamkeit des Blutstromes (wegen der Ausbreitung der Blutbahn), am grössten ausfallen müssen."

Die Thatsache, dass mit Sauerstoff gesättigtes Blut beim Stehen im verschlossenen Gefässe eine dunkle, venöse Farbe annimmt und den Sauerstoff verloren hat, wie dies von Hoppe-Seyler selbst, ferner von Stokes und Nawrocki beobachtet wurde, erklärt Hoppe dadurch, dass in dem Blute beim Stehen sich reducirende Stoffe bilden, die schon einen Beginn der Blutzersetzung anzeigen. Die Reduction des Blutes durch Schwefelwasserstoff, durch alkalische Zinnoxydul- oder Eisenoxydullösung bezieht Hoppe auf die Einwirkung dieser toxischen Stoffe auf das Oxyhämoglobin, dagegen gaben die Versuche, welche er anstellte, „um Harnzucker oder Harnsäure durch defribrinirtes Blut oder durch eine wässerige Lösung von Oxyhämoglobin zu oxydiren, ein negatives Resultat." Die nach dieser Richtung gemachten Versuche werden nicht angegeben, es heisst nur, es wurde untersucht, „ob der Zucker oder die Harnsäure an Menge

[1]) Hoppe-Seyler, Med.-chem. Untersuchungen. Berlin 1866.

wesentlich abgenommen hatten", und der „negative Erfolg" ist nur so zu deuten, dess keine Gewichtsabnahme erfolgt war.

Mit diesen Erfahrungen Hoppe-Seyler's stehen, was den Zucker betrifft, viele andere Beobachtungen im Widerspruche. Es ist zweifellos, dass der Zuckergehalt des dem Gefässsysteme entnommenen Blutes allmälig abnimmt und endlich ganz verschwindet. Nach Bernard erfolgt diese Einbusse sehr rasch; nach seinen Beobachtungen schwindet der Zuckergehalt aus dem Blute eines Hundes, welcher bei der Entnahme 0,1 war, in einem Laboratorium, dessen Temperatur 15° ist, nach 24 Stunden vollständig, und schon nach 30 Min. ist bloss 0,08 Zucker vorhanden. Meine Erfahrungen sprechen gleichfalls für Abnahme des Zuckers in einem warmen Raume; aber der Zuckerverlust geht lange nicht so rasch von statten, wie ihn Bernard annimmt. Einige Versuche werden dies belegen.

Versuch I.

Frisches Blut, enthält	0,158	pCt. Zucker,
nach 24 Stunden im Zimmer	0,106	„ „
nach 4 Tagen auf dem Eise	0,110	„ „

Versuch II.

Blut direct untersucht	0,120	pCt. Zucker,
nach 24 Stunden bei 15°	0,083	„ „
„ 48 „ „ „	0,060	„ „
„ 96 „ „ „	0,030	„ „
dasselbe Blut, bei einer Temperatur von 7—8° vor dem Fenster gestanden, enthält nach 96 Stunden . .	0,111	„ „

Versuch III.

Blut direct untersucht	0,117	pCt. Zucker,
nach 48 Stunden bei 15°	0,056	„ „
„ 48 „ „ 6°	0,114	„ „

Ist dieser Zuckerverlust auf einen Oxydationsvorgang zu beziehen, der eine etwas höhere Temperatur erfordert, oder ist es ein postmortaler Vorgang, der durch niedere Temperatur hintangehalten wird?

In ganz anderer und sehr eclatanter Weise tritt die Umsetzung des Zuckers im Blute hervor, wenn man dem Blute Zucker zusetzt und mittelst Aspirator Luft durchleitet. Ich habe eine Reihe von Versuchen ausgeführt. Die meisten derselben wurden mit Blut von Hunden gemacht, welches unmittelbar oder wenige Minuten, nachdem es dem Thiere entnommen, geschlagen und colirt war, zum Versuche benutzt wurde. In einigen Versuchen wurde Blut von Kälbern und von einem Ochsen 15—20 Minuten nach dem Schlachten verwendet. Zweimal machte ich die Versuche mit Pferdeblut, welches erst 2 Stunden nach dem Schlachten in's Laboratorium kam. Die ersten Versuche wurden bei gewöhnlicher Zimmertemperatur ausgeführt. Die späteren, von VI. bis XIV., wurden bei einer constanten Temperatur von 35—36° C. gemacht. Es wurde eine gewogene Menge reinen Traubenzuckers in Wasser gelöst, der Zuckergehalt auch noch mittelst Titrirung bestimmt und davon eine gemessene Portion mit 80—100 ccm Blut gemischt, dieses in eine Flasche mit Drechsel'schem Verschlusse gegeben und die Flasche mit dem Aspirator verbunden. Im Controlversuche wurde eine gleiche Menge Zucker mit der gleichen Menge Blut gemischt, in ein Becherglas gegeben, derselben Temperatur ausgesetzt und die beiden Blutarten zu gleicher Zeit, zuerst nach sechsstündiger und bei den späteren Versuchen nach 24stündiger Aspiration verarbeitet. Die Enteiweissung geschah zuerst mittelst Eisenchlorid und essigsaurem Natron. Bei den späteren Versuchen wurde die Enteiweissung durch Ansäuern und Erhitzen bewirkt.

Die auf der folgenden Seite befindliche Tabelle giebt die gewonnenen Resultate.

Es lag nahe, daran zu denken, dass der Zucker sich in Milchsäure umgesetzt habe; aber wiederholt darauf abzielende Untersuchungen haben ergeben, dass dies nicht der Fall ist. Es wurden von mir und von Dr. Schilder, weil. Assistent des Prof. E. Ludwig, zahlreiche Zuckerblutproben untersucht und verschwindend kleine Mengen Milchsäure gefunden. Es hatte

Einwirkung von Aspiration auf den Zuckergehalt des Blutes.

Versuchs-nummer.	Blutart.	Blut-quantum in ccm.	Ohne Aspiration			Mit Aspiration.			Anmerkung.
			gelöster Zucker in Grm.	gefundener Zucker.	Differenz in pCt.	gelöst. Zucker in Grm.	gefundener Zucker	Differenz in pCt.	
I.	Kalbsblut	50	—	—	—	3,3	2,4	—27	
II.	Ochsenblut	100	1,9	1,88	0	2,0	1,5	—25	
III.	Hundeblut	100	2,7	2,60	fast 0	3,0	2,4	—20	
IV.	Pferdeblut	50	1,2	1,2	0	1,2	1,3	0	Blut vom Schlachthaus gebracht, kam erst nach 2 Stunden zum Versuche.
V.	Pferdeblut	100	1,7	1,8	0	1,7	1,8	0	
VI.	Hundeblut	75	2,14	1,74	— 14	2,14	1,4	— 31	
VII.	Hundeblut	60	2,0	1,76	— 12	1,50	0,84	—44	
VIII.	Hundeblut	100	1,57	1,61	fast 0	1,57	1,25	—20	
IX.	Hundeblut	100	2,66	2,70	fast 0	2,66	1,88	— 30	Blut nicht sauer.
X.	Hundeblut	100	2,49	2,35	— 4	2,49	2,08	— 16	
XI.	Hundeblut	100	2,6	2,2	— 15	2,6	1,3	— 50	Bei 36° 22 Stunden aspir. Beide Blutarten zum Schlusse dunkel. Auf Gypsplatte geprüft, sauer.
XII.	Hundeblut	100	2,8	2,0	— 18	2,8	0,77	— 66	
XIII.	Hundeblut	100	2,7	2,7	0	2,7	2,0	— 35	
XIV.	Hundeblut	100	2,2	2,0	— 9	2,2	0,24	—90	
XV.	Kalbsblut	100	2,36	2,5	kl. Plus	2,36	2,3	0	Temperatur des Arbeitsr. 12° C.
XVI.	Kalbsblut	100	2,20	1,87	— 15	2,20	1,9	—13	„ „ „ 15° C.

sich herausgestellt, dass durch Enteiweissung mit essigsaurem Eisen auch von der zugesetzten Milchsäure nur ein Bruchtheil gefunden werden konnte. Es wurde daher in den späteren Versuchen die Enteiweissung durch schwaches Ansäuern und Erhitzen bewirkt. Es waren nicht alle Eiweisskörper ausgeschieden, aber die genaue Zuckerbestimmung wurde dadurch nicht behindert, und durch Controlversuche wurde ermittelt, dass auch 80— 90 pCt. der zugesetzten Milchsäure gefunden werden konnten.

Von Interesse ist es, dass die Versuche mit jenen Blutproben, welche schon längere Zeit (1—2 Stunden), nachdem sie dem Thiere entnommen waren, zum Versuche verwendet wurden, negative Resultate hatten, d. h. dass bei diesen Versuchen keine Zuckerabnahme in dem aspirirten Blute nachzuweisen war, und dass das Blut sich ganz gleich verhielt wie jenes, welches mit dem Aspirator nicht in Verbindung gewesen. Es weist dies darauf hin, dass diese Umsetzungsfähigkeit des Zuckers nur dem frischen, lebenden Blute zukommt und dass schon ein Zwischenraum von 1—2 Stunden genügt, um diese Fähigkeit zu beeinträchtigen oder ganz aufzuheben. Es ist auch von Interesse, dass die Zuckerabnahme in höherer Temperatur beträchtlich grösser wird. Ob hier eine Oxydation stattgefunden hat, wage ich nicht zu behaupten. Dieses könnte nur dann mit Bestimmtheit festgestellt werden, wenn eine dem Zuckerverluste entsprechende Zunahme an Kohlensäure nachgewiesen würde.

Leo v. Brasol[1]) hat Versuche darüber ausgeführt, in welcher Weise sich das Blut bei plötzlicher Zufuhr grosser Zuckermengen seines Zuckerüberschusses entledigt. Er hat lebenden Kaninchen, die seit 24 Stunden nüchtern waren, Traubenzucker in concentrirter Lösung in die rechte V. jugul. eingelassen. Unmittelbar nach Vollendung der Einspritzung, die oft

[1]) L. v. Brasol, Wie entledigt sich das Blut von einem Ueberschusse an Traubenzucker? Du Bois-Reymond's Arch. 1884.

$^1/_2$—$^3/_4$ Stunde dauerte, wurde nach dem eingespritzten Zucker gesucht. Ein Theil desselben war in den Harn übergegangen und ein bestimmter Theil wurde im Blute und in den übrigen Körperorganen nachgewiesen. Bei einer Einspritzung von 25 g fanden sich im entleerten Harn 10 g, im Blute 4,8 g und im übrigen blutfreien Thiere circa 3 g Zucker. Es fehlten also noch mehr als 7 g, d. h. mehr als 25 pCt. des eingespritzten Zuckers. Diese waren innerhalb der kurzen Zeit zwischen Einspritzung und Tod umgesetzt worden.

Die Frage, ob die Oxydationen ausschliesslich in den Gewebszellen stattfinden, oder ob ein Theil derselben in den Blutzellen abläuft, hat noch nicht die volle unanfechtbare Lösung gefunden. Aber wo immer auch die Oxydationen verlaufen, das Material für dieselben ist der Blutzucker. Das Nährmaterial wird, insoweit es nicht zum Ersatze von umgesetzter Körpersubstanz oder zum Aufbau eines wachsenden Körpers nöthig ist, in Zucker umgesetzt, in's Blut geführt, durch seine Oxydation werden jene Spannkräfte frei, welche für die Arbeitsleistung des Körpers nöthig sind. Der Blutzucker ist die Kraftquelle für Wärmebildung und Arbeitsleistung im Thierkörper.

XII. Vorlesung.

Glycogen. Leberglycogen. Muskelglycogen, Bildungsmaterial, Umwandlung in Zucker. Muskelzucker.

In zahlreichen Körperorganen wurde von verschiedenen Beobachtern Glycogen in geringer Menge gefunden, aber die vorzüglichste Bildungsstätte des Glycogens ist die Leber, und Bernard hat dasselbe in den Lebern der verschiedensten Thierklassen nachgewiesen. Nächst der Leber bilden die Muskeln den wichtigsten Fundort für das Glycogen.

Während die Kohlehydrate sich an der Bildung von Leberzucker gar nicht betheiligen, bilden dieselben das wichtigste Material für das in der Leber wie in den Muskeln abgelagerte Glycogen. Zahlreich sind die Beobachtungen über die Abhängigkeit der Glycogenbildung von der Nahrung. Es ist nicht meine Absicht, über das Glycogen in ausführliche Erörterungen hier einzugehen; es liegt das jenseits des Rahmens dieser Vorlesungen. Ich will von Glycogen nur soweit handeln, als es für die Zuckerbildung im Körper von Bedeutung ist. Ich führe also auch nur die wichtigsten Beobachtungen über den Einfluss des Nahrungsmaterials auf die Glycogenbildung hier an.

Bernard[1]) hat schon die Beobachtung gemacht, dass Traubenzuckerlösung in einen Zweig der V. portae injicirt, keinen Zuckergehalt im Harn bewirkt, während dies der Fall ist, wenn die Zuckerlösung in eine andere Körpervene eingespritzt wird.

[1]) Bernard, Leçons de Physiol. experimentale. Paris 1855. 7. leçon.

Schöpfer[1]) hat diesen Versuch von Bernard mehrfach wiederholt und gefunden, dass bei einer Einspritzung in die V. cruralis der Harn nicht unbeträchtliche Mengen Zucker enthielt, während bei einer Einspritzung in eine V. mesenterica der Harn vollständig zuckerfrei war. Diese Versuche lehren, dass der in das Pfortadersystem gelangende Zucker in der Leber zurückgehalten wird.

Pavy[2]) hat über die Beziehung zwischen Nahrung und Bildung von Leberamylum ausgedehnte Versuchsreihen angestellt. Er fand bei Hunden, die ausschliesslich mit Fleisch gefüttert waren, das Verhältniss des Lebergewichtes zu dem des Thieres wie 1 : 30 und den Glycogengehalt im Durchschnitt 7 pCt. Bei Hunden, welche mit Brot und Kartoffeln gefüttert waren, war die Leber noch einmal so gross, als bei den mit Fleisch gefütterten Thieren, das Gewichtsverhältniss zwischen Leber und Körper war wie 1 : 15 und die Durchschnittsmenge des Glycogens betrug 17 pCt. Aehnliche Versuche stellte Pavy auch an Kaninchen an. Bei Hungerkaninchen fand er das Verhältniss von Lebergewicht zum Thiergewicht wie 1 : 30, den Gehalt an Glycogen zu 1,4 pCt. Bei den mit Stärke und Zucker gefütterten Thieren stellte sich das Verhältniss von Lebergewicht zu Körpergewicht wie 1 : 13, das Leberglycogen betrug ebenfalls circa 17 pCt. Er hat an Kaninchen die Wirkung der verschiedenen Nahrungsmittel geprüft und folgende Resultate erhalten:

Stärke- und Rohrzuckernahrung ergab den grössten Amylumgehalt von	12,9—27,6 pCt.
Stärke, Zucker und Eiweiss bei 2 Thieren	15,7—17,0 pCt.
$1^1/_2$ Unzen arab. Gummi als ausschliessliche Nahrung	10,9 pCt., 4,8 pCt.
6 Unzen Olivenöl gab einmal Spuren, bei zwei Thieren	Null.
Gelatine von 80—150 Gran gab einmal Spuren, bei 2 Thieren	Null.
Eiweiss von 4 Eiern gab Spuren, von 2 Eiern . . .	Null.

Die drei letztgenannten Ernährungsversuche waren also in ihren Wirkungen auf Leberamylum mit Hunger gleichbedeutend.

---

[1]) Arch. f. experim. Pathologie. I.

[2]) Pavy, The influence of diet on the liver.

McDonnell[1]) hat gleichfalls über den Einfluss verschiedener Ernährungsarten auf Leberamylum Versuche angestellt. Die nachstehende Tabelle enthält die Mittelwerthe des Amylums, die bei den Thieren der verschiedenen Thierspecies in der ganzen Leber je nach der verschiedenen Nahrung gefunden wurden.

Thiergattung.	Stärke- und Zucker-nahrung.	Fett-fütterung.	Glutenbrot.	Gelatine.
Hund	980 Gran	Spuren	125	Null
Ratte	7 „	Spuren	3	Null
Taube	25,5 „	Spuren	1	Null
Kaninchen	45 „	Spuren	8,5	Null

McDonnell sagt, es sei geradezu erstaunlich, wie rasch und bis zu welchem Grade die Leber in ihrer ganzen Beschaffenheit und insbesondere auch in ihrem Amylumgehalt von der Nahrung beeinflusst werde.

Tscherinoff[2]) unterwarf Hühner verschiedenen Ernährungsweisen und bestimmte dann in den getödteten Thieren den Amylumgehalt der Leber in Percenten:

Art der Fütterung.	Glycogen in pCt.
Hunger 2 Tage	0,55
Hunger 2 Tage	0,59
Kohl und Hirse 14 Tage	Null
Fibrin, Fett, Salz 2 Tage	0,14
Fibrin, Fett, Salz 2 Tage	0,38
Fleisch 2 Tage	1,06

[1]) l. c.

[2]) Tscherinoff, Ueber die Abhängigkeit des Glycogengehalts der Leber von der Nahrung. Wiener Akademieberichte. Bd. LI.

Art der Fütterung.	Glycogen in pCt.
Fleisch 4 Tage	1,71
Gerste 2 Tage	6,60
Gerste 2 Tage	3,62
Reis 2 Tage	5,42
Reis 2 Tage	7,98
Rohrzucker, Fibrin 3 Tage	4,96
Rohrzucker, Fibrin 3 Tage	9,86
Rohrzucker, Fibrin 3 Tage	12,80
Traubenzucker, Fibrin 2 Tage	9,26

Bei all' den genannten Versuchen wurde das Glycogen noch nicht nach Brücke's Methode bestimmt. Es war nicht immer vollständig rein und können die gewonnenen Ziffern nur als ungefährer Massstab dienen für die Einwirkung verschiedener Nahrungsmittel auf Glycogenbildung. Es wurden seitdem wiederholt Versuche mit aller Sorgfalt nach den besten Methoden angestellt von Külz, Luchsinger, Salomon u. A., die alle bestätigten, dass die Einfuhr von Kohlehydraten einen sehr grossen Einfluss auf Glycogenbildung hat.

Ich habe bei den früher mitgetheilten Fütterungsversuchen nicht bloss den Zuckergehalt der Leber, sondern auch den Gehalt an Gesammtkohlehydraten bestimmt (leider habe ich es bei Fleischfütterungen zu thun unterlassen). Wenn ich von der erhaltenen Ziffer der Gesammtkohlehydrate den Gehalt an Leberzucker abziehe, erfahre ich den Gehalt der Leber an Kohlehydraten minus Zucker. In diesen Kohlehydraten ist auch Dextrin miteingeschlossen, da ich die Fällung des Leberdecoctes nicht, wie Brücke angiebt, mit schwachem Alkohol, sondern stets mit 93procentigem bewirkte. Die Ziffern sind dadurch etwas grösser, als dem Glycogengehalte entspricht; aber sie

geben doch im Grossen und Ganzen ein richtiges Bild über den Einfluss der Ernährungsweise, speciell über den Einfluss der Kohlehydrate auf Glycogenbildung.

Die Hungerperiode wie die Fütterungsperioden dauerten stets 8—10 Tage. Die in beistehender kleiner Tabelle enthaltenen Ziffern geben den Gehalt von Kohlehydraten (Glycogen + Dextrin) in Percenten als Mittel aus den verschiedenen Versuchen.

Art der Ernährung.	Zahl der Versuchsthiere.	Gehalt der Leber an Glyogen + Dextrin in pCt.
Hunger	8	1,67
Fett	6	0,93
Stärkekuchen	9	6,00
Rohrzucker	5	9,40
Zucker + Dextrin	2	12 10

In früheren Versuchsreihen, in welchen es sich darum handelte, die Abhängigkeit der postmortalen Zuckerbildung von den in der Leber vorhandenen Kohlehydraten zu bestimmen, hatte ich Gelegenheit, den Gehalt an Kohlehydraten (Glycogen + Dextrin) an 5 aussschliesslich mit Brot gefütterten Hunden und an einem ausschliesslich mit Fleisch gefütterten Hunde zu bestimmen. Bei den fünf Brothunden war der Gehalt an Glycogen + Dextrin dreimal 10—11 pCt., zweimal zwischen 7 und 9 pCt. Der Fleischhund hatte einen Gehalt an Glycogen + Dextrin von 3,7 pCt. Wie bereits erwähnt, können diese Versuche keinen ziffernmässigen Aufschluss über den absoluten Gehalt an Glycogen geben, aber im Grossen und Ganzen lässt sich doch Folgendes feststellen:

1. Der geringste Glycogengehalt ist bei Fettnahrung vorhanden.

2. Bei ausschliesslicher Fleischnahrung ist der Glycogengehalt nicht unbeträchtlich.

3. Bei Stärkemehlnahrung wird der Glycogengehalt beträchtlicher, und zwar ist er bei jener Stärkenahrung, die rasch verdaut wird, wie bei Brotfütterung sehr beträchtlich, während er bei Nahrung mit Stärkekuchen, die nur sehr langsam verdaut werden, bei denen also die Verdauungsproducte nur sehr langsam zur Resorption kommen, viel geringer, aber immerhin noch weit grösser ist, als bei Fleischnahrung.

4. Am beträchtlichsten ist der Glycogengehalt bei Fütterung mit jenen Kohlehydraten, die sehr rasch resorbirt werden, also bei Zucker- und Dextrinfütterung.

Zahlreiche Versuche sind von Luchsinger[1]), Salomon u. A. über den Schwund des Glycogens angestellt worden. Mit dem Eintritt der Hungerzeit nämlich schwindet das Glycogen allmälig aus der Leber, doch ist diese Schwundzeit verschieden nach Art des Thieres und nach dem Stande der vorherigen Ernährung. Bei Kaninchen wird ein rascher Schwund des Glycogens angegeben. Es kann nach Luchsinger schon am zweiten Tage gänzlich geschwunden sein. Im Allgemeinen muss aber die Hungerzeit 4—6 Tage dauern, um die Leber vollständig glycogenfrei zu machen. Bei Hunden sind 14—21 Tage Hungers nöthig, um dieses Resultat zu erzielen. Luchsinger und Heinsius konnten noch nach 12 Hungertagen beträchtliche Glycogenmengen nachweisen. In meinen Hungerversuchen, die im Allgemeinen 8 Tage gedauert hatten, war nur einmal, und zwar bei einem Thiere, welches 10 Tage gehungert hatte, nur eine schwer bestimmbare Menge von Glycogen + Dextrin zu finden, während am 7. bis 8. Hungertage noch mehr als 1 pCt. Glycogen + Dextrin nachzuweisen war. Natürlich ist nicht zu bestimmen, wie viel von dieser Ziffer auf Rechnung des Dextrins kommt, welches wahrscheinlich bei der bis zum Tode andauernden Bildung des Leberzuckers mit entstanden ist.

---

[1]) Luchsinger, Experimentelle und kritische Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Glycogens. Zürich 1875.

Külz[1]) hat die interessante Beobachtung gemacht, dass bei angestrengter Arbeit das Leberglycogen rasch verschwindet. Er liess fünf wohlgenährte Hunde durch 6—8 Stunden einen Wagen ziehen. Die Hunde wurden nach der angestrengten Thätigkeit getödtet und die Leber auf Glycogen untersucht. Bei vier derselben war der Glycogengehalt der Leber vollständig geschwunden und nur bei einem alten, fettreichen Thiere war noch Glycogen in der Leber nachzuweisen.

Es wurde vielfach darüber discutirt, in welcher Weise die Glycogenbildung in der Leber zu Stande komme. Dass dieselbe auf Kosten des Eiweisses möglich sei, dafür sprechen die Ernährungsversuche, die mit Eiweisskörpern angestellt wurden, speciell der Glycogengehalt der Leber bei ausschliesslicher Fleischnahrung. Aber ebenso unzweifelhaft steht es fest, dass die Zufuhr von Kohlehydraten den Glycogengehalt der Leber bedeutend steigere. Während nun die Einen die Ansicht vertraten, dass der mit dem Pfortaderblute der Leber zugeführte Nahrungszucker in ein Anhydrid, in Glycogen umgewandelt und als solches in der Leber zurückgehalten werde, waren Andere der Ansicht, dass das Gesammtglycogen nur aus Spaltung von Eiweisskörpern stamme und dass durch die Zufuhr der leichter verbrennlichen Kohlehydrate die Aufspeicherung des aus den Eiweisskörpern gebildeten Glycogens begünstigt werde (Ersparnisstheorie). Es wurden sehr interessante Versuche darüber angestellt, um die directe Bildung des Glycogens aus dem Nahrungszucker nachzuweisen, und zu den interessantesten Versuchen nach dieser Richtung gehören einige von Luchsinger angestellte Durchleitungsversuche von zuckerhaltigem Blute durch die ausgeschnittene Leber. In den wenigen gelungenen Versuchen zeigte es sich, dass der Glycogengehalt der Leber, verglichen mit jenem eines vor der Durchleitung abgeschnittenen

[1]) E. Külz, Ueber den Einfluss angestrengter Körperbewegung auf den Glycogengehalt der Leber. Pflüger's Arch. Bd. 24.

Controlstückes, bedeutend zugenommen, dass also das Glycogen aus dem zugeführten Zucker entstanden sei.

Dass Kohlehydrate, also auch Glycogen, direct aus Eiweisskörpern entstehen können, ist durch die Thatsache bewiesen, dass auch bei ausschliesslicher Fütterung mit magerem Fleisch grosse Mengen von Blutzucker gebildet werden. Aber auch diese Thatsache steht fest, dass bei reichlicher und ausschliesslicher Fütterung mit Kohlehydraten Glycogen gebildet wird, und zwar in weit grösserem Maasse, als dies bei Fleischfütterung der Fall ist. Die Ersparnisstheorie steht im Widerspruche mit den Thatsachen, diese lehren, dass Albuminate wie Kohlehydrate das Material für Glycogenbildung geben, dass aber Kohlehydrate ein weit entsprechenderes Material sind, als Albuminate.

Eine weit wichtigere Frage ist die: Was geschieht mit dem in der Leber gebildeten Glycogen? Welchen Zwecken der thierischen Oekonomie hat es zu dienen? Dass dasselbe im Verhältnisse zu seiner Bildung auch eine Umwandlung erfahren muss, geht schon aus der einfachen Thatsache hervor, dass es auch bei der reichsten Fütterung mit Kohlehydraten bald an eine obere Gnenze anlangt, über die es nicht ansteigt. Wenn z. B. bei einem Hunde von 20 kg Körpergewicht, dessen Leber etwa 300 g schwer ist, täglich 100 g Traubenzucker als Nahrung eingeführt werden, beträgt der Glycogengehalt der Leber des nach 8 Fütterungstagen getödteten Thieres doch nicht über 10 bis 12 pCt., d. h. es sind in einer solchen Leber schliesslich 30—36 g Zucker vorhanden. Dasselbe Resultat findet man auch, wenn man das Thier nach 3 Fütterungstagen tödtet. Es muss also das gebildete Glycogen in irgend einer Weise wieder verwendet worden sein. So lange man mit Bernard an eine Umwandlung des Glycogens in Leberzucker dachte, war natürlich die Abzugsquelle für das gebildete Glycogen gegeben. Nach den durch meine zahlreichen und so vielfach modificirten Versuche gewonnenen Thatsachen ist an diese Umwandlung wohl nicht mehr zu denken, und es gehört zu den schönsten Aufgaben der

Forschung, die Art der Verwendung des Glycogens für den Thierkörper kennen zu lernen. Pavy hat bekanntlich die Ansicht ausgesprochen, dass das Glycogen zur Fettbildung diene und hat auf die Thatsachen hingewiesen, dass bei reichlich mit Kohlehydraten gefütterten Thieren reichliche Glycogenbildung in der Leber und Fettbildung gleichmässig beobachtet werden. Die Möglichkeit der Fettbildung aus Kohlehydraten ist durch viele Fütterungsversuche als unzweifelhaft erwiesen, und dass diese wirklich stattfindet, geht schon aus folgender Erwägung hervor. Sehr viele Menschen, selbst ganze Nationen, leben vorwaltend von Stärkemehlnahrung, z. B. von Reis. Da liegt es doch nahe, dass auch das Stärkemehl der Nahrung für die das Wesen des Lebens ausmachenden Functionen, für Wärmebildung und für Arbeitsleistung dienen muss. Da dies nicht in directer Weise, d. h. durch Umwandlung in Blutzucker geschieht, müssen wir uns denken, dass aus dem Glycogen jenes Material entstehe, welches an der Zuckerbildung so wesentlich betheiligt ist, nämlich das Fett.

Denkbar ist es auch, dass ein Theil des Glycogens in die Muskeln geführt, dort abgelagert und mit als Arbeitsmaterial verwendet wird. Die Frage, ob Glycogen durch's Blut transportirt wird, ist nicht endgiltig entschieden. Die meisten Forscher, insbesondere O. Nasse, konnten kein Glycogen im Blute finden, während Salomon dasselbe gefunden hat. Der negative Befund ist nicht beweisend. Es wäre denkbar, dass der Transport so allmälig stattfindet, dass derselbe durch unsere analytischen Mittel nicht entdeckt werden kann.

Die zweite Stätte, in welcher das Glycogen sich im Thierkörper findet, sind die Muskeln. O. Nasse[1]) hat durch zahlreiche Versuche nachgewiesen, dass das Glycogen ein normaler Bestandtheil des Muskels sei. Dasselbe findet sich ausnahmslos

[1]) O. Nasse, Zur Physiologie der contractilen Substanz. Pflüger's Arch. Bd. II. und Bemerkungen zur Physiologie der Kohlehydrate. Pflüger's Arch. Bd. XIV.

in allen Muskeln, aber die Quantität, in welcher es in den verschiedenen Muskeln auftritt, ist eine sehr wechselnde. Nach Nasse's Untersuchungen an Kaninchen, Hunden und Katzen schwankt der Glycogengehalt der Muskeln je nach den verschiedenen Muskelpartien zwischen 0,4 und 0,9 pCt. Ich habe in zahlreichen Untersuchungen frischer Hundemuskeln, die fast immer die Adductores femoris zum Gegenstand hatten, den Glycogengehalt nie höher als 0,3 pCt. gefunden. Durch viele Beobachter ist festgestellt, dass auch der Gehalt an Muskelglycogen von der Nahrung beeinflusst werde. Die wichtigsten Versuche nach dieser Richtung sind von S. Weiss[1]) ausgeführt. Die beiliegende kleine Tabelle giebt die von Weiss gewonnenen Resultate:

Fütterungsart.	Leber-glycogen in pCt.	Muskel-glycogen in pCt.
Weizen 5 Tage	0,155	0,381
Hirsekörner und Grünes 14 Tage	Spuren	0,0623
Fibrin, Kochsalz und Fett 8 Tage	0,0009	0,4165
Ebenso	0,082	0,604
Gequollener Reis und Rohrzucker 8 Tage	0,852	0,7625
Ebenso	0,1556	0,828
Ebenso	2,182	0,474

Es stellt sich aus diesen Versuchen heraus, dass die Art der Ernährung einen Einfluss übt, dass dieser aber lange nicht so bedeutend ist, wie der auf das Leberglycogen. Weiss hat für seine Untersuchungen die Brustmuskeln von Hühnern benutzt, und es wird von Luchsinger darauf aufmerksam ge-

[1]) S. Weiss, Zur Statik des Glycogens im Thierkörper. Wiener Akademieberichte. Bd. LXIV.

macht, dass in diesen sich mehr Glycogen anhäufe, weil sie sehr geringe Arbeit zu leisten haben. Durch Hunger schwindet auch das Muskelglycogen ziemlich rasch. Bei Kaninchen fand Luchsinger die Muskeln schon nach 2 Tagen glycogenfrei, bei Hunden und Katzen fand derselbe die Muskeln nach längerem Hungern glycogenfrei, wenn die Leber noch nicht unbeträchtliche Glycogenmengen enthielt. In vorher gut mit Weizen gefütterten Tauben fand derselbe nach 2 Hungertagen das Muskelglycogen vollkommen geschwunden. Es steht diese Beobachtung im Gegensatze zu jener von Weiss, welcher das Muskelglycogen bei unzureichender Nahrung in den Brustmuskeln des Huhnes nicht so rasch schwinden sah.

Nächst dem Glycogen bildet der Zucker einen constanten Bestandtheil des Muskels. G. Meissner[1]) hat bereits vor vielen Jahren es ausgesprochen, dass in der „Parenchymflüssigkeit des gestreiften Muskelgewebes sich bei allen Wirbelthieren als constanter und ganz normaler Bestandtheil ein wahrer Zucker findet".

Nach O. Nasse[2]) fehlt dem Muskel der Zucker im normalen Ruhezustande und tritt derselbe erst mit der Muskelstarre auf. Ich habe in zahlreichen Versuchen lebenden Hunden Muskelfleisch ausgeschnitten, fein geschnitten und in bereitstehendes kochendes Wasser eingetragen. Ausnahmslos fand ich nebst Glycogen auch Zucker in dem Muskelextract, und ich habe diesen Zucker nicht bloss durch Reduction bestimmt, sondern auch durch Gährung, und erhielt durch dieselbe fast stets gegen 90 pCt. des durch die Reduction ermittelten Zuckers. Wenn die Muskeln längere Zeit liegen, nimmt der Glycogengehalt ab und es steigt dafür der Gehalt an Zucker. Ich will als Beispiele für diesen Befund einige meiner Versuche mittheilen:

---

[1]) G. Meissner, Zur Kenntniss der Stoffmetamorphose im Muskel. Göttinger Nachrichten. 1861.

[2]) l. c.

Versuch A. Hundefleisch.

a) Frisch:

Glycogen . . .	0,28 pCt.
Zucker	0,15 „

b) Nach 24 Stunden:

Glycogen . . .	0,13 pCt.
Zucker	0,24 „

Versuch B.

a) Frisch:

Glycogen . . .	0,2 pCt.
Zucker	0,15 „

b) Nach 24 Stunden:

Glycogen . . .	0,104 pCt.
Zucker	0,36 „

Das Anwachsen des Zuckers bei Abnahme des Glycogens habe ich auch in Versuchen mit Pferdefleisch beobachtet.

Versuch C.

a) Direct von der Fleischbank:

Glycogen . . .	0,41 pCt.
Zucker	0,15 „

b) Nach 3 Tagen:

Glycogen . . .	0,13 pCt.
Zucker	0,277 „

c) Nach 6 Tagen:

Glycogen . . .	0,155 pCt.
Zucker	0,367 „

Die Umwandlung des Glycogens in Zucker haben sowohl Meissner wie Nasse auf ein eigenes Muskelferment bezogen, und Nasse stellte nur die Frage, ob dieses Muskelferment schon in vivo existire und etwa nur während der Starre durch Verschiebung der Theilchen mit dem Glycogen in Berührung komme oder erst postmortal entstehe. Mir ist es nicht gelungen, ein

eigenes Muskelferment darzustellen, wie ich dies früher bereits mitgetheilt. Ich habe im Gegentheil gefunden, dass der aus dem frischen Fleische wie der aus dem gekochten Fleische gewonnene Glycerinauszug in ganz gleicher Weise eine kleine diastatische Wirkung übe. Ich konnte mir nur denken, dass die Muskelzelle als solche die Fähigkeit besitzt diese Umwandlung zu bewerkstelligen. Um diese Ansicht auf ihre Richtigkeit zu prüfen, machte ich einige Versuche, indem ich Muskelfleisch, und zwar Hunde- und Pferdefleisch, mit einer Glycogenlösung zusammenbrachte und den Muskel durch arteriell erhaltenes Blut lebend erhielt. Ich will einige dieser Versuche hier mittheilen:

Versuch A.

Hundefleisch . . . 50 g
Blut . . . . . 90 „
Glycogen . . . . 1,5 „

durch $6^1/_2$ Stunden mit dem Aspirator in Verbindung. Es wurde gefunden:

Glycogen: Spuren,
Zucker: 1,2 g = 1,3 Glycogen.

Es lag nahe, daran zu denken, dass auch Blut als solches diese Umwandlung bewirken könne, und zur Beantwortung dieser Frage wurde ein zweiter Versuch gemacht.

Versuch B.

a) Hundefleisch . . . 65 g
Blut . . . . . 88 „
Glycogen . . . . 2,3 „
durch 22 Stunden aspirirt.
Gefunden: Zucker . . . 1,9 = 2,09 Glycogen,
Glycogen . . Spuren;
b) Blut . . . . 88 g
Glycogen . . 2,3 „
durch 22 Stunden aspirirt.

Gefunden: Zucker . . . 0,9
Glycogen . . 1,6

Die Versuche wurden sehr oft wiederholt.

Zur Controle wurden auch Muskel + Blut + Glycogen und Blut + Glycogen zusammengebracht und die Mischung so lange stehen gelassen, als die gleiche Mischung mit dem Aspirator in Verbindung war. In diesen mit dem Aspirator nicht in Verbindung stehenden Mischungen war die Umwandlung von Glycogen in Zucker nur eine minimale. — Von den Versuchen, die ich mit Pferdefleisch anstellte, will ich hier ebenfalls einen folgen lassen.

Versuch C.

Pferdefleisch . . . 54 g
Blut . . . . . 100 „
Glycogen . . . . 2 „
6 Stunden aspirirt.
Gefunden: Zucker . . 0,89 g = 0,97 Glycogen,
Glycogen . 0,88 „

Die Umwandlung war gleichfalls eine bedeutende, aber nicht so bedeutend, wie bei den Versuchen an Hunden, was offenbar darauf zu beziehen ist, dass bei den Hundeversuchen Fleisch und Blut zur Verwendung kamen, unmittelbar nachdem sie dem Thierkörper entnommen waren, während bei den Pferdeversuchen $1^1/_2$—2 Stunden zwischen dem Tödten des Thieres und dem Versuche verflossen waren.

Aber alle diese Versuche ergaben unzweifelhaft, dass der überlebende Muskel sowie das arteriell erhaltene Blut im Stande sind, Glycogen in Zucker umzuwandeln.

Die nächste Frage ist, woher das Glycogen des Muskels stamme. Wird es in dem Muskel selbst gebildet, oder gelangt es aus der Leber in den Muskel? Es ist auch diese Frage noch nicht zum Abschlusse gediehen. Doch sprechen einige Versuche dafür, dass das Muskelglycogen im Muskel selbst min-

destens zum Theil entstehe. Die wichtigste Stütze dafür sind Versuche, die Külz[1]) angestellt hat. Külz exstirpirte Fröschen die Leber und injicirte diesen entleberten Fröschen subcutan Zucker, bestimmte nach einiger Zeit den Glycogengehalt der Muskel im Vergleiche zu dem Glycogengehalte der Muskel normaler Frösche oder entleberter Frösche, welche ohne Nahrung belassen waren. Es enthielten 100 g normaler Frösche 0,6684 g Zucker, 100 g entleberter, aber ohne Nahrung gelassener Frösche hatten 0,6299 g, während die entleberten Frösche, denen Traubenzucker injicirt war, 0,7977 g Zucker enthielten. Es hatte also in den Muskeln der entleberten Frösche durch die Zuckerinjection eine beträchtliche Glycogenabnahme stattgefunden.

Bunge[2]) ist der Ansicht, dass das Muskelglycogen aus den Kohlehydraten der Nahrung stamme. Die Menge des Nahrungszuckers nach einer an Kohlehydraten reichen Mahlzeit übertrifft bei Weitem die in der Leber abgelagerte Glycogenmenge. „Es muss also ein grosser Theil des vom Darm kommenden Zuckers die Leber durchwandern. Da aber der Zuckergehalt im Blute auch nach der zuckerreichsten Nahrung nicht steigt, so muss der Zucker noch in anderen Organen als in der Leber abgelagert werden, und wir wissen in der That, dass auch die Muskeln Glycogen enthalten.“ Es ist richtig, dass bei Stärkemehlnahrung der Zuckergehalt des Carotisblutes ganz gleich ist der bei Fleischfütterung oder während der Hungerperiode gefundenen Zuckermenge, aber bei Fütterung mit Zucker oder Zucker und Dextrin, die sehr rasch resorbirt werden, ist der Zuckergehalt des Carotisblutes etwas grösser, aber dann wird auch etwas von dem Zucker im Harn ausgeschieden, was schon gegen die Ablagerung des Zuckers jenseits der Leber spricht. Aber wenn auch der Zuckergehalt des Blutes gar nicht erhöht wäre, könnte doch nicht daraus gefolgert werden, dass der über-

[1]) E. Külz, Bildet der Muskel selbstständig Glycogen? Pflüger's Arch. Bd. XXIV.

[2]) Bunge, Lehrbuch der physiol. Chemie. 1887.

schüssige Zucker als Muskelglycogen deponirt wäre, da dieser Zucker auf dem Wege vom Darm durch Leber und Herz in die Carotis gar nicht Gelegenheit hatte, in Muskeln in irgend einer Form abgelagert zu werden.

Ich denke mir, wenn es auch nicht erwiesen ist, dass von dem Blutzucker ein kleiner Bruchtheil in den Muskeln als Reservestoff in Form von Glycogen abgelagert wird. Damit stimmt die Thatsache, dass das Muskelglycogen wie der Blutzucker selbst von der Art der Ernährung wenig abhängig ist. Wenn das Muskelglycogen wieder verwerthet wird — was bei ungewöhnlicher Arbeitsleistung geschieht — setzt es sich wieder in Zucker um und kommt als solcher zur Verwendung. Dass diese Hypothese nicht unberechtigt ist, beweist das unzweifelhafte Vorkommen eines ähnlichen Vorganges in der Pflanze, nämlich das Vorkommen von Stärke in Pflanzentheilen, in welchen dieselbe nicht producirt wird. Es ist diese Stärkewanderung[1]) nur so zu erklären, dass die Stärke in Zucker umgewandelt von Zelle zu Zelle sich fortbewegt und an dem Ablagerungsorte wieder in Stärke zurückverwandelt wird. Wodurch diese zweifache Umwandlung zu Stande kommt, ist nicht aufgeklärt, aber die Thatsache steht fest, und es ist darum die Annahme, dass ein ähnlicher Vorgang in Bezug auf Muskelglycogen stattfinden kann, nicht von der Hand zu weisen.

---

[1]) A. Mayer, Lehrbuch der Agriculturchemie. Wanderung d. organ. Substanzen. Heidelberg 1886.

XIII. Vorlesung.

Die Aufgaben des Zuckers im Thierkörper. Liebig's Theorie über die Quelle der Muskelkraft. Versuche von Fick und Wislicenus. Ein Brief von J. R. Mayer an Griesinger. Versuche von Voit, von Ed. Smith u. A. Beweise dafür, dass der Blutzucker die Quelle für Arbeitsleistung im Thierkörper ist. Versuche von Chauveau und Kaufmann. Beziehung zwischen Nahrung und Arbeitsleistung.

Wir haben die Zuckerbildung auf ihrem ganzen Wege durch den Thierkörper verfolgt. Wir sahen das Nahrungsmaterial mit dem Pfortaderblute in die Leber eintreten und von dort zerlegt oder umgewandelt als Zucker in's Lebervenenblut und in die gesammte Circulation übergehen. Wir beobachteten, dass diese Zuckerbildung unter allen Ernährungsbedingungen stattfindet. Bei ausschliesslicher Ernährung mit magerem Fleische, bei ausschliesslicher Fettnahrung, wie bei langem, bis nahe zum Inanitionstode anhaltendem Hunger fanden wir ungefär dieselbe Zuckermenge aus der Leber in die Blutbahn geführt. Wir beobachteten, dass der Blutzucker ununterbrochen umgesetzt wird, und dass der kürzeste Stillstand in der Neubildung den Bestand des Blutes an Zucker bedeutend herabsetzt. Es war uns gelungen, aus dem Vergleiche des Zuckergehaltes des in die Leber einströmenden und des aus der Leber ausströmenden Blutes, wie aus der annähernden Feststellung der Blutmenge, welche innerhalb einer Zeiteinheit durch die Leber strömt, auch annähernd die Zuckermenge zu bestimmen, welche im Laufe einer Zeiteinheit aus der Leber in's Blut gefördert wird. Wir fanden, dass bei einem

Hunde von 20 kg 200 g Zucker und darüber innerhalb 24 Stunden in der Leber gebildet und in's Blut geführt werden, und wir konnten auf Grundlage dieser festgestellten Daten schliessen, dass beim Menschen die 2—3fache Menge Zucker innerhalb derselben Zeit gebildet und in's Blut geführt wird. Eine Function von diesem Umfange muss eine dieser Grösse entsprechende Bedeutung haben, und ich habe die Aufgabe des Blutzuckers dahin formulirt, dass derselbe die Kraftquelle für Wärmebildung und mechanische Arbeitsleistung sei; und es gilt nun zunächst, diesen Ausspruch auf möglichst feste Grundlage zu stellen.

Dass die Wärme des Thierkörpers in ganz gleicher Weise zu Stande kommt, wie die Wärme, die wir in unseren Oefen erzeugen, d. h. durch Oxydation von Kohlenstoff, hat schon Lavoisier als unanfechtbare Thatsache festgestellt. Den Kohlenstoff führen wir in Form von Nahrungsmitteln zu, und Liebig nannte daher die kohlenstoffreichen Nahrungskörper Respirationsmittel, d. h. solche Stoffe, die den eingeathmeten O festhalten, die in CO_2 umgewandelt wieder in die Atmosphäre zurücktreten und die bei diesem Umwandlungsprocesse die für den Körperbestand nöthige Wärme liefern. Im Gegensatze zu den als Respirationsstoffen, d. h. zu den zur Wärmeerzeugung dienenden Kohlehydraten glaubte Liebig die stickstoffhaltigen Nahrungsmittel mit der Aufgabe betraut, Muskel zu bilden, und nannte sie plastische Nahrungsbestandtheile und hielt sie[1]) für die „Bedinger aller Krafterzeugung, aller Kraftäusserung, aller Wirkungen, welche der thierische Organismus durch seine Sinne oder seine Glieder hervorbringt". Wie sich Liebig diese Kraftentwickelung dachte, sagt er uns in einer späteren Arbeit[2]): „Ich hatte früher die Ansicht ausgesprochen, dass in der Umsetzung der stickstoffhaltigen Bestandtheile des Muskels

[1]) Chemische Briefe. 1857.
[2]) Liebig, Ueber Gährung, über Quelle der Muskelkraft. 1870.

die Quelle der mechanischen Effecte des Thierkörpers gesucht werden müsse."

„Wenn die sich umsetzende Muskelsubstanz die Quelle der Muskelkraft ist, und das letzte stickstoffhaltige, durch Mitwirkung des Sauerstoffs gebildete Product dieses Umsatzes der Harnstoff ist, so müsste sich aus der Menge des Harnstoffes die Arbeitsleistung erschliessen lassen. Mit der Arbeit müsste der Umsatz und mit diesem der secernirte Harnstoff im Verhältniss stehen."

Von vielen Forschern wurden Versuche angestellt, um zu ermitteln, ob die Harnstoffausscheidung während angestrengter Muskelarbeit grösser sei, als während der Ruhe, und die Resultate fielen meist negativ aus.

Ed. Smith[1]) hat die Harnstoffausscheidung von Sträflingen in Ruhe und bei Tretmühlarbeit verglichen. Die Harnstoffausscheidung war bei Arbeit etwas vermehrt, aber die Zunahme betrug nicht über 3 pCt. der gewöhnlichen Ausscheidung. Die Arbeitsleistung war das Heben von 354—413 Tonnen Gewicht 1 Fuss hoch. Die mässige Vermehruug der Harnstoffausscheidung erfolgte nur am Arbeitstage. Voit hat zwei Reihen von Versuchen an Hunden angestellt, die ersten[2]) waren mit einem grossen, noch jungen, nicht fetten Hunde ausgeführt und zwar während des Hungerns und im Stickstoffgleichgewichte bei Ernährung mit 1500 g Fleisch, und er erhielt folgende Resultate:

Versuchsnummer.	Nahrung.	Arbeitsleistung.	Harnstoff.
I.	0	Ruhe	14,8
	0	Arbeit	16,6
II.	0	Ruhe	11,9
	0	Arbeit	12,3

[1]) Ed. Smith, On the elimination of urea etc. Philos. Transact. 1862.
[2]) Voit, Unters. über d. Einfluss des Kochsalzes etc. München 1860.

Versuchs-nummer.	Nahrung.	Arbeits-leistung.	Harnstoff.
III.	1500 g Fleisch	Ruhe	109,8
	1500 „ „	Arbeit	117,2
IV.	1500 „ „	Ruhe	110,6
	1500 „ „	Arbeit	114,1

Eine zweite Versuchsreihe[1]) wurde an einem grossen, alten, fettreichen, hungernden Hunde angestellt, welcher 8 Stunden angestrengt laufen musste; die Resultate waren folgende:

Versuchs-nummer.	Hungertag.	Arbeits-leistung.	Harnstoff.
I.	1.	Ruhe	15,4
	2.	Ruhe	15,4
	3.	Arbeit	15,8
	4.	Ruhe	18,9
II.	1.	Ruhe	11,6
	2.	Ruhe	11,6
	3.	Arbeit	11,2
	4.	Ruhe	12,5
	5.	Ruhe	11,8

Pettenkofer und Voit[2]) haben auch am ruhenden und arbeitenden Menschen Versuche über das Verhältniss der Harnstoffausscheidung in Ruhe und Arbeit angestellt und folgende Resultate erhalten:

Versuchs-nummer.	Nahrung.	Arbeits-leistung.	Harnstoff.
I.	Hunger	Ruhe	26,8
		Ruhe	26,3
		Arbeit	25,0

[1]) Voit, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 2. 1866.
[2]) Zeitschr. f. Biologie. Bd. 2. 1866.

Versuchs-nummer.	Nahrung.	Arbeits-leistung.	Harnstoff.
II.	mittlere Kost	Ruhe	37,2
		Ruhe	35,4
		Ruhe	37,2
		Arbeit	36,8
		Arbeit	37,3

Parkes[1]) hat eine Reihe von Versuchen über die Stickstoffausscheidung bei Ruhe und Arbeit an Menschen angestellt. Die ersten Versuche, an zwei Soldaten angestellt, ergaben eine grössere Stickstoffausscheidung in der auf die Arbeit folgenden Ruheperiode. Die Differenz betrug circa 2 g Harnstoff; bei einem späteren Versuche hat Parkes eine mässig vermehrte Stickstoffausscheidung während der Arbeit gefunden, die Stickstoffausscheidung stieg einmal von 18,9 auf 21,6 und ein anderes Mal von 19,1 auf 20,1 N.

O. Kellner[2]) fand in einer mit mehreren Arbeitsgenossen an Pferden angestellten Versuchsreihe, dass bei gleichbleibendem Futter die Stickstoffausscheidung zunahm, wie die Arbeitsleistung eine grössere wurde, sie betrug:

bei einer Arbeitsleistung von 500,000 kg 98,8 g in 24 Stdn.
war „ „ „ „ 1000,000 „ 109,3 „ „ „ „
und „ „ „ „ 1500,000 „ 116,8 „ „ „ „
sank „ „ „ „ 500,000 „ auf 98,3 herab.

Die Versuche, bei welchen die Stickstoffausscheidung während der Arbeit unverändert blieb, sprechen mit Bestimmtheit dafür, dass die Arbeitsleistung nicht auf Kosten von umgesetzter Muskelsubstanz zu Stande gekommen war, während die Versuche, bei

[1]) Parkes, Proceedings of the roy. society. Bd. 15, 16, 19.
[2]) O. Kellner, Landwirthsch. Jahrbücher. VIII.

welchen mit der Arbeit mehr Stickstoff ausgeschieden wurde, auch auf die Eiweissumsetzung als Kraftquelle hinweisen.

Fick und Wislicenus[1]) haben zur Lösung der Frage, „kann Muskelkraft nur durch Verbrennung eiweisshaltiger Substanz erzeugt werden?“ einen anderen Weg eingeschlagen. Ihr Gedankengang war folgender: „Angenommen, es hätte eine Person eine gewisse messbare äussere Arbeit geleistet, z. B. m Kilogrammeter, und es hätte diese Person in ihren Muskeln während dieser Arbeitszeit p Gramm Eiweiss verbrannt, angenommen endlich, wir kennten die Wärmemenge, welche frei wird, wenn ein Gramm Eiweiss bis zu den Zersetzungsproducten verbrennt, in welchen die Bestandtheile des Eiweisses den menschlichen Körper verlassen, ist dann das thermische Aequivalent der äusseren Arbeit m grösser, als die bei Verbrennung von p Gramm Eiweiss möglicherweise zu erzeugende Wärmemenge, so ist die obige Frage mit apodictischer Gewissheit zu verneinen.“ Der Versuch musste also darin bestehen, eine genau messbare Arbeit zu leisten und festzustellen, wie viel Muskelsubstanz innerhalb der Arbeitszeit umgesetzt wurde. Die beiden Forscher bestiegen das Faulhorn in einem Zeitraum von sechs Stunden. Der Harn, der innerhalb dieser Zeit gelassen war, wurde gesammelt (Arbeitsharn); ebenso wurde der in den sechs Stunden, die auf die Besteigung folgten, gelassene Harn gesammelt (Nacharbeitsharn), und in diesen beiden Harnen der Harnstoff wie der Gesammtstickstoff bestimmt. Die gefundenen Stickstoffmengen in Gramm waren folgende:

	F.	W.
Arbeitsharn	3,31	3,13
Nacharbeitsharn	2,42	2,41

F. hatte in den 6 Arbeitsstunden und in den darauf folgenden 6 Stunden 5,73 und W. in derselben Zeit 5,54 g Stick-

[1]) Fick und Wislicenus, Ueber die Entstehung der Muskelkraft. Vierteljahrsschr. d. Züricher naturforschenden Gesellsch. 1865.

stoff ausgeschieden; es giebt dies an verbrauchten Proteïnstoffen für F. 38,28 und für W. 37,0 g. Auf Grundlage der Verbrennungswärme, welche von den im Eiweiss vorhandenen C und H geliefert wird, wurde berechnet, dass zur Leistung der Muskelarbeit bei F. 250 und bei W. 249 Wärmeeinheiten disponibel waren. In Arbeitseinheiten ausgedrückt, giebt das für F. 106,250 und für W. 105,825 Kilogrammmeter. Die wirklich geleistete Muskelarbeit, berechnet aus der Höhe des Faulhorngipfels über dem Spiegel des Brienzersees mit 1956 m, multiplicirt mit dem Körpergewichte (für F. 66 kg und für W. 76 kg) giebt für F. 129,096 und für W. 148,556 Kilogrammmeter. Dazu kommt die Herz- und Respirationsarbeit, wodurch die Arbeitsleistung von F. sich auf 159,637 und von W. auf 184,287 Kilogrammeter erhöht. Es ist ferner zu bemerken, dass nur ein Theil der erzeugten lebendigen Kraft in mechanische Arbeit umgesetzt wird. Nach Helmholz's Berechnungen wird nur $^1/_5$ von der Verbrennungswärme der zersetzten Stoffe in äussere Arbeit verwandelt. Aber wenn selbst das Verhältniss der erzeugten lebendigen zu der in Arbeit umwandelbaren Kraft wie 1 : 0,5 wäre, dann müssten die gefundenen Zahlen der Arbeitsleistung verdoppelt werden, um die Summe der erzeugten lebendigen Kraft annähernd festzustellen, es wäre für F. 319,274 und für W. 368,574 Kilogrammmeter.

Die Eingangs gestellte Frage wird von den beiden Forschern dahin beantwortet: „Die Verbrennung von Proteïnstoffen kann nicht die ausschliessliche Kraftquelle des Muskels sein, da in den beiden Beobachtungen mehr von messbarer äusserer Arbeit geleistet wurde, als das Aequivalent der Wärmemenge beträgt, welches sich aus der Eiweissverbrennung berechnen lässt.“ Und weiter gelangen Fick und Wislicenus zu dem Schlusse: „Da die Muskelmaschine unzweifelhaft durch stickstofffreies Brennmaterial geheizt werden kann, so wird dies überall das angemessene Brennmaterial für dieselbe sein.“ Dieser Schluss stützt sich auf keine Thatsache. Wenn das Stickstoff-

material auch nicht ausreicht, durch seine Zersetzung die für die Arbeitsleistung nöthige Kraft zu liefern, so ist darum doch nicht ausgeschlossen, dass es einen Theil des nöthigen Kraftquantums zu liefern im Stande ist.

Der früheren Liebig'schen, jetzt noch von Playfair vertretenen Anschauung, dass die Umsetzung der Muskelsubstanz die ausschliessliche Kraftquelle für die Arbeitsleistung des Thierkörpers sei, steht jetzt eine andere gegenüber, die mit eben solcher Ausschliesslichkeit daran festhält, dass die Arbeitsleistung nur auf Kosten der Oxydation von stickstofffreier Substanz zu Stande kommt. Nach Voit ist das Fett, nach Anderen ist das Glycogen die ausschliessliche Quelle der Muskelarbeit.

Der sehr interessante Versuch von Fick und Wislicenus sowie die Ernährungsversuche von Voit, von Ed. Smith beweisen unzweifelhaft, dass die Arbeitsleistung nicht, wie man früher allgemein meinte, nur auf Kosten von Verbrennung der Muskelsubstanz zu Stande komme. Dagegen kann ich mit den von den genannten Forschern zuerst ausgesprochenen und nun als Axiom angenommenen Ansicht nicht übereinstimmen, dass „das krafterzeugende Brennmaterial nur stickstofffreie Verbindungen sind, Fette und Kohlehydrate". Ich bekenne mich mit voller Ueberzeugung zu der Lehre, dass die Muskelfaser eine Arbeitsmaschine sei gleich der Dampfmaschine, der die Kraft für die Arbeitsleistung ebenso von aussen zugeführt wird wie der Dampfmaschine, und dass die eiweisshaltigen Bausteine der Körpermaschine wie die Bestandtheile, aus welchen die Dampfmaschine aufgebaut ist, an der Krafterzeugung ganz unbetheiligt sind. Ich halte dafür, dass das Brennmaterial, welches dem Thierkörper für Wärmeerzeugung und Arbeitsleistng dient, ausschliesslich der Blutzucker sei, und dass in allem Nährmaterial, welches zur Bildung von Blutzucker dient, dem Körper die Spannkräfte zugeführt werden, welche,

durch Oxydation in lebendige Kraft umgesetzt, den Körper für seine Leistungen befähigen.

Vor einiger Zeit hat W. Preyer Briefe veröffentlicht[1]) von J. R. Mayer an Griesinger, in welchen der unsterbliche Entdecker des Gesetzes von der Erhaltung der Kraft dem Freunde zuerst die Grundrisse seiner Lehre darlegte. Mayer hat in einem dieser aus dem Jahre 1844, also vor etwa einem halben Jahrhundert datirten Briefe die Analogie zwischen Körpermaschine und Dampfmaschine entwickelt; beiden wird durch Verbrennung von Kohlenstoff die Kraft zugeführt, „die Muskelfaser bedarf, um durch Contraction einen Effect zu liefern, keine materielle Veränderung zu erfahren; zur Heizung unserer Stube bedürfen wir keines kostbaren Schnitzwerkes; buchene Scheiter thuns ebenso gut und besser. Das Blut sagt, wie der katholische Pfarrer zu seiner Gemeinde, zu den festen Theilen: ich brenne für euch alle. Eine Abnutzung im Stoffwechsel der Organe wird damit nicht geleugnet, ist aber eine Sache für sich — auch bei der Dampfmaschine findet täglich und stündlich Abnutzung statt; die zur Reparatur nöthigen Stoffe darf man aber mit dem Kohlenaufwande nicht vergleichen."

Dass die Physiologie in Bezug auf eine solche Cardinalfrage so lange auf Irrwegen wandelte, erklärt sich, wie schon Mayer richtig erkannte, dadurch, dass angenommen wurde, „die Actionen der Organe beruhen auf einem Stoffwechsel in dem Gewebe der Organe selbst", und noch 20 Jahre später äusserten Fick und Wislicenus, „die irrige Annahme von der Ursache der Muskelkraft sei darin zu suchen, dass von Physiologen und Chemikern die Leistung des Muskels an die Zersetzung seiner Substanz geknüpft wird".

Von erlösender Wirkung waren nach dieser Richtung die Arbeiten von Bischoff und Voit, die dann durch zahlreiche selbstständige Arbeiten von Voit ergänzt wurden, durch welche

[1]) Deutsche Rundschau. Juni 1889.

bewiesen wurde, dass die Harnstoffausscheidung der Ausdruck sei für die Menge der umgesetzten stickstoffhaltigen Nahrung. Es ist für diese Frage ganz gleichgültig, ob der ganze Stickstoffgehalt der Nahrung durch den Harn ausgeführt wird, oder ob ein Bruchtheil auf anderem Wege den Körper verlässt. Die angestellten Fütterungsversuche ergaben zweifellos, dass die Harnstoffausscheidung proportional sei der zugeführten stickstoffhaltigen Nahrung, und dass bei einem Thiere im Beharrungszustande der Stickstoff der Nahrung innerhalb 24 Stunden wieder ausgeschieden wird.

In der Feststelluug dieser schon früher von Gilbert und Lawes wie von Ed. Smith erkannten Thatsache liegt die grosse Bedeutung der Arbeiten Voit's für die Physiologie. Bis dahin wurde die Anschauung festgehalten, dass die Körpergewebe in stetem Wandel begriffen seien, der Harnstoff galt als Umsetzungsproduct der stickstoffhaltigen Organelemente, und die Grösse seiner Ausscheidung sollte der Maassstab sein für die Grösse dieser Umsetzung. Die Thatsache, dass schon innerhalb 24 Stunden der Stickstoff der Nahrung in seiner Gesammtheit oder mindestens zum grössten Theile wieder ausgeführt wird, spricht gegen die Richtigkeit der Auffassung, dass innerhalb dieser Zeit die Nahrungselemente zu Körperbestandtheilen geworden seien und dass ein ihnen genau correspondirender Theil des stickstoffhaltigen Körperbestandes umgesetzt und ausgeschieden wurde. Aber diese Annahme wurde vollends unhaltbar durch die Erfahrung, dass eine der Stickstoffzufuhr annähernd gleiche Stickstoffausfuhr stattfinde. Es wäre doch undenkbar, dass bei der gleichbleibenden Körperleistung die Umsetzung der Elemente desselben eine ganz verschiedene wäre, je nachdem man viel oder wenig stickstoffhaltige Nahrung einführt. Die Thatsachen lassen nur die eine Deutung zu, dass der ausgeschiedene Stickstoff aus der umgesetzten Nahrung stamme, dass also diese, ohne früher zu einem Körperelemente zu werden, umgesetzt wird und

dass die den Körper verlassenden Umsetzungsproducte zum grössten Theile direct aus der Nahrung hervorgegangen sind. Das Nahrungsmaterial, von welchem im Beharrungszustande nur ein kleiner Bruchtheil zum Ersatze für verbrauchtes Körpermaterial dient, muss also den Zweck haben, die Leistungsfähigkeit des Körpers zu erhalten, es ist die Kohle, welche der Körpermaschine für Wärmebildung und Arbeitsleistung zugeführt wird.

Zahlreiche Versuche von Voit, von mir u. A. lehren, dass man Thiere durch viele Monate im Beharrungszustande und vollständig leistungsfähig erhalten kann durch ausschliessliche Ernährung mit magerem Fleisch, es ist also evident, dass in dem Fleische die Kraftquelle für alle Leistungen des Thierkörpers zugeführt wird, und schon dadurch ist die Ansicht widerlegt, dass „nur stickstofffreies Brennmaterial das angemessene Brennmaterial für die Muskelmaschine sei."

In dem Fleische ist es zweifellos der Kohlenstoff, durch dessen Oxydation die für Wärmebildung und Arbeitskraft nöthige lebendige Kraft geliefert wird. Fick und Wislicenus haben schon darauf hingewiesen, dass das Kraftmaterial für beide Leistungsformen ein und dasselbe sein müsse, „da für den heutigen Standpunkt der Wissenschaft Wärme und mechanische Arbeitsleistung nur zwei Erscheinungsformen desselben Wesens sind." Directe Versuche haben übrigens gezeigt, dass bei Muskelarbeit eine grössere Menge O aufgenommen und eine grössere Menge CO_2 ausgeathmet wird, als während der Ruhe. Voit und Pettenkofer[1]) fanden während der 12 Tagstunden bei einem hungernden Menschen die Kohlensäureausscheidung während der Ruhe = 403 und während der Arbeit = 930, ebenso war die Sauerstoffaufnahme während der Ruhe 435 und während der Arbeit 922. Die Arbeit hatte also die Sauerstoffaufnahme und die Kohlensäureausscheidung auf's Doppelte gesteigert. Ed.

[1]) l. c.

Smith[1]) fand die Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureausscheidung durch die Arbeit in noch weit höherem Grade gesteigert. Gehen, und zwar wenn zwei englische Meilen in einer Stunde gegangen werden, steigert die Kohlensäureausscheidung um das Zweieinhalbfache. Bei Tretmühlarbeit wird in einer Stunde so viel Kohlensäure ausgeschieden, wie in $4^1/_2$ Stunden bei Ruhe und Nahrung und wie in 6 Stunden bei Ruhe und Hunger.

Es ergiebt sich schon daraus, dass bei ausschliesslicher Fleischnahrung nahezu der grösste Theil des Kohlenstoffs der Nahrung als Kraftquelle für die das Leben bedingenden Leistungen des Thierkörpers verwendet werden muss, und es fragt sich nun, in welcher Form wird dieser Kohlenstoff der Verbrennung zugeführt? Ich habe durch früher mitgetheilte Versuche festgestellt, wie gross die Menge des Zuckers ist, welche innerhalb einer Zeiteinheit in die Circulation gelangt. Die Factoren für die Feststellung dieser Ziffer waren 1. die Ermittelung der durchschnittlichen Zuckermenge, um welche das Lebervenenblut jenes der Pfortader überragt. 2. die Ermittelung der Blutmenge, welche innerhalb einer Zeiteinheit durch die Leber strömt. Der erste Punkt wurde durch nahezu 70 Thierversuche, bei welchen in dem Pfortader- und in dem Lebervenenblute der Zuckergehalt quantitativ bestimmt wurde, sicher gestellt. Ausnahmslos war das Lebervenenblut zuckerreicher, und als Mittel aus meinen Versuchen war die Zuckerzunahme des aus der Leber strömenden Blutes 0,1 g. Der zweite Punkt, die Menge des die Leber durchströmenden Blutes, wurde aus der Menge des in die Leber durch die Pfortader einströmenden Blutes bestimmt, es wurden dabei die Blutquantitäten vernachlässigt, welche durch die Leberarterie in die Leber strömten und mit dem Lebervenenblute wieder ausströmten. Meine Ziffern waren auch wirklich kleiner, als sie von anderen Forschern auf Grundlage anderer Methoden

[1]) Ed. Smith, Experimental inquiries into the chemical and other Phenomena of Respiration. Philos. Transact. 1859.

gefunden waren. Ich habe nun beispielsweise bei einem 41 kg schweren Hunde festgestellt, dass bei demselben in 23 Secunden 113 ccm Blut aus der in die Milzvene eingeführten und bis in den Stamm der Pfortader vorgeschobenen Canüle bei geschlossener Pfortader ausströmen, es ergiebt dies per Secunde 4,9 ccm, per Stunde 17,6 Liter und für 24 Stunden 433,3 Liter.

Bei diesem Thiere war der Zuckergehalt des in die Leber einströmenden Blutes 0,112 pCt. und des ausströmenden Blutes 0,256 pCt., die Zuckerzunahme war also 0,144 pCt. Ich habe aber, um dem Bedenken Rechnung zu tragen, dass die Zuckerausfuhr vielleicht keine gleichmässige sei, die aus allen Versuchen sich ergebende Durchschnittsziffer der gefundenen Zuckerzunahme, nämlich 0,1, als Grundlage der Berechnung genommen und es ergiebt sich, dass das Versuchsthier innerhalb 24 Stunden 433 g aus der Leber in die Circulation ausgeführt hat. In 100 g Traubenzucker sind enthalten 40 g C. Für die Bildung von 433 g Zucker mussten verbraucht werden 173 g C. Wenn dieser C ausschliesslich aus Eiweisskörpern stammt, ist derselbe enthalten in 323 g Eiweiss. Bei Ernährung mit magerem Fleische brauchte das Thier circa 1300 g Fleisch, um den für die Zuckerbildung nöthigen Kohlenstoff dem Körper zuzuführen. In einer grossen Reihe von Fütterungsversuchen überzeugte ich mich, dass ein Hund zwischen 30—40 kg Körpergewicht ca. 1500 g mageres Fleisch täglich als Nahrung braucht, um auf seinem Körperbestande zu bleiben. Dieses Fleisch enthält ungefähr 200 g C. Wenn davon etwa 15—20 g zur Bildung von Harnstoff verwendet würden, diente nahezu der gesammte übrige Kohlenstoff der Nahrung für die Zuckerbildung.

Da also in dem Blutzucker nahezu das ganze Brennmaterial der Eiweissnahrung enthalten ist, ergiebt sich mit zwingender Nothwendigkeit, dass der Blutzucker die ausschliessliche Kraftquelle für die Leistungen des Körpers, für Wärmebildung und mechanische Arbeitsleistung bildet.

Meine Versuche lehrten, dass auch bei ausschliesslicher oder nahezu ausschliesslicher Fettnahrung die gleiche Menge Blutzucker gebildet wird wie bei Fleischnahrung. Ich habe durch Ermittelung der innerhalb einer Fettfütterungsperiode ausgeschiedenen Stickstoffmenge festgestellt, dass das umgesetzte Eiweiss nur einen kleinen Bruchtheil des Materials für den während der Fütterungsperiode ausgeschiedenen Zucker geliefert haben konnte. Zu den gleichen Resultaten gelangte ich auch bei den Hungerversuchen. Das Plus des Blutzuckers im Lebervenenblute blieb bis zum Inanitionstode unverändert, und wenn auch in Folge verlangsamter Circulation die Zuckerausfuhr eine verminderte war, blieb sie doch noch immer eine beträchtliche, und die während der Hungerperiode umgesetzten Eiweisskörper konnten nur das Material für einen kleinen Theil des Blutzuckers hergeben. Es war also festgestellt, dass derselbe auf Kosten des Fettes gebildet wurde.

Meine Fettfütterungsversuche sind nicht im Stande, den Beweis zu liefern, dass das Fett nur in Form von Blutzucker das Verbrennungsmaterial für die Körperleistungen bietet, denn die Fettnahrung war so reichlich, dass nur ein Theil des Kohlenstoffes für die Zuckerbildung in Anspruch genommen wurde Aber schon der Umstand. dass die Thiere bei dieser Nahrung so fettreich wurden, beweist, dass der Fettrest nicht als Brennstoff verwendet wurde. Um mit Bestimmtheit zu erfahren, dass auch bei Fettnahrung der gebildete Blutzucker das ausschliessliche Arbeitsmaterial ist, müsste eben nur so viel Fett verfüttert werden, dass dessen Kohlenstoff für die Bildung des für den Tagbedarf nöthigen Blutzuckers ausreichen würde. Im gewissen Sinne sind schon die Hungerversuche dafür beweisend, dass das aus dem Fette hervorgehende Verbrennungsmaterial ausschliesslich Blutzucker sei. Pettenkofer und Voit fanden bei einem Hunde von 31 kg Körpergewicht den Fettumsatz am 6. Hungertage 107 g und am 10. Hungertage 83 g. Vom Körperfleisch wurden an diesen beiden Tagen umgesetzt 42 resp.

38 g (trocken). Aus diesem Fleische hätten ungefähr 50 g Blutzucker gebildet werden können. Wenn auch in dieser weit vorgeschrittenen Hungerperiode die Arbeitsleistungen des Körpers sehr gesunken waren, musste doch die ganze umgesetzte Fettmenge zur Bildung des für die Körperarbeit nöthigen Blutzuckers in Anspruch genommen werden. Aber wenn auch kein ziffermässiger Nachweis darüber vorläge, wie viel Fett vom hungernden Thiere täglich verbraucht wird, können wir doch aus dem Totalverbrauch einer langen Hungerperiode mit annähernder Sicherheit sagen, dass der Verbrauch ein sehr ökonomischer ist, und dass nicht mehr Fett vom Körperbestand hergegeben wird, als zur Bildung jener Blutzuckermenge erforderlich ist, die zur knappsten Erhaltung der das Leben bedingenden Functionen unerlässlich ist.

Ich vermag nicht die Berechtigung der von Fick und Wislicenus hervorgehobenen Erwägung anzuerkennen, dass die Körpermaschine in der Wahl ihres Brennmaterials mindestens ebenso wählerisch sei wie die Dampfmaschine, und dass es aus diesem Grunde ausgeschlossen ist, dass verschiedenes Brennmaterial für den Körper verwerthet werde, aber ich glaube doch darauf hinweisen zu dürfen, dass es unzweifelhaft festgestellt ist, dass ein durch alle Thierklassen vorhandenes, schon durch seinen Umfang bedeutendes Körperorgan, die Leber, mit der Aufgabe betraut ist, Brennmaterial für die Leistungen des Körpers herzustellen, und wenn durch meine Ernährungsversuche festgestellt ist, dass dieses Brennmaterial aus Eiweisskörpern wie aus Fett bereitet wird, ist der Schluss auch berechtigt, dass das so gebildete Brennmaterial, der Blutzucker, auch ausschliesslich damit betraut ist, die Kraftquelle für die Leistungen des Körpers zu bilden.

Chauveau[1]) hat es im Verein mit M. Kaufmann ver-

[1]) Chauveau, La Glycose, le Glycogène, la glycogenie en rapport avec la production de la chaleur et du travail mécanique dans l'économie animale (en Collaboration avec M. Kaufmann). Compt. rend. Bd. CIII. 1886.

sucht, auf experimentellem Wege den Beweis zu liefern, dass Wärmebildung und Muskelarbeit durch Verbrennung des Blutzuckers entstehen. Als Chauveau seine früheren Arbeiten der Akademie mittheilte im Jahre 1856, durch welche die continuirliche Zuckerbildung in der Leber bestätigt wurde, sprach er sich über das Schicksal des Blutzuckers dahin aus, dass ein sehr geringer Theil desselben, etwa $^1/_{100}$ pCt., in die Lymphe übergehe, während der übrige Theil eine Metamorphose erleidet, deren Natur unbekannt ist, „dont la nature reste à prouver". Damals schon hatte er nachgewiesen, dass das Blut in beiden Herzhälften gleich viel Zucker enthält und dadurch die ursprüngliche Ansicht Bernard's, dass der Zucker in der Lunge verbrannt werde, widerlegt. Damals auch hatte er die vergleichenden Untersuchungen über den Zuckergehalt des arteriellen nnd des venösen Blutes ausgeführt und ersteres zuckerreicher gefunden. Ich habe die yon Chauveau gefundenen Zahlen früher mitgetheilt. Diese Differenz in dem Zuckergehalte der beiden Blutarten war nach seiner Mittheilung der Ausgang für die weiteren Untersuchungen. In jenem Circulationsgebiete, in dem Capillarsysteme, wo der Zuckerverlust stattfindet, spielen sich auch die Verbrennungen ab, welche die Quelle der thierischen Wärme sind, es lag also nahe, dem Zucker eine wichtige Rolle zuzuweisen bei dem Zustandekommen dieser Phänomene.

Die Wärmebildung ist in verschiedenen Organen ungleich, sie steht im Verhältnisse zur Grösse der Verbrennung und diese spricht sich in der Verschiedenheit des Sauerstoffverlustes und der Kohlensäurevermehrung aus. Wenn der Zucker die Quelle der Verbrennung ist, müsste der Zuckerverlust in directem Verhältnisse stehen zu den Verbrennungseffecten, zu den gebildeten Gasen und zur producirten Wärme. Chauveau und Kaufmann machten ihre Versuche an Pferden. Da zwischen Muskeln und Drüsen ein grosser Unterschied in Bezug auf Wärmebildung besteht, untersuchten sie das Blut, welches aus der Parotis, wie jenes, welches aus dem Masseter kommt, auf Gas und auf

Zuckergehalt, und verglichen die Resultate mit dem im Carotisblute gefundenen Gas und Zuckergehalt.

Das aus der V. maxillo-muscul. strömende Masseterblut hatte im Vergleiche zum Carotisblut:

an Sauerstoff abgen. um 7,8 Vol. (Vers. I.) u. 11,4 Vol. (Vers. II.)
an Kohlensäure zugen. „ 13,3 „ „ „ 8,7 „ „

Das aus der V. auricul. parotid. fliessende Blut hatte im Vergleiche zum Carotisblut:

an Sauerstoff abgen. um 0,62 Vol. (Vers. I.) u. 3,9 Vol. (Vers. II.)
an Kohlensäure zugen. „ 2,37 „ „ „ 2,1 „ „

Es wurden ferner 6 vergleichende Zuckerbestimmungen mit dem Blute derselben Gefässbezirke gemacht und nachstehende Zuckermengen in Procenten erhalten:

Versuchsnummer.	Carotisblut.	Venöses Masseterblut.	Versuchsnummer.	Carotisblut.	Venöses Parotisblut.
I.	0,074	0,069	I.	0,102	0,094
II.	0,076	0,052	II.	0,065	0,060
III.	0,102	0,087	III.	0,074	0,078
IV.	0,090	0,086	IV.	0,069	0,066
V.	0,108	0,091	V.	0,092	0,093
VI.	0,082	0,078	VI.	0,093	0.092
Mittel	0,088	0,076		0,080	0,079

Die Differenz ist gleich 0,012 resp. 0,001.

Chauveau und Kaufmann haben in weiteren Versuchsreihen die Sauerstoffabnahme, die Kohlensäureausscheidung und den Zuckerverlust in den genannten Organen im Masseter und der Parotis während des Kauens bestimmt, indem sie das Blut der Carotis mit dem aus den Organen austretenden Venenblute in Bezug auf die genannten Factoren verglichen haben. Als Mittel aus 3 Versuchen war der procentische Zuckergehalt

des arteriellen Blutes 0,103, der des Masseterblutes 0,090, die Differenz würde nur 0,013 betragen.

Das aus der Parotis fliessende Blut enthielt 0,097 pCt. Z. und das gleichzeitig aus der Carotis erhaltene Blut hatte . . . . . 0,098 pCt. Z.

Die genannten Forscher haben festgestellt, dass während des Kauens durch die genannten Organe 3mal so viel Blut fliesst, als während der Ruhe, und die Differenzen sind daher mit 3 zu multipliciren, das Blut hat im Masseter 0,039 pCt., Zucker verloren, während es in der Drüse nur circa 0,003 pCt. eingebüsst hat. Die Arbeit, das Kauen, hat also im Muskel den Zuckerverlust auf's Dreifache erhöht, während in der Drüse der Zuckerverlust nur minimal gesteigert war. Es entspricht dieses Verhältniss den durch die Arbeit gesteigerten Verbrennungen und dem dadurch erfolgten vermehrten Gasaustausch im Muskel, während die Drüsenthätigkeit die Verbrennung und den Gasaustausch nur wenig erhöht. Damit sei erwiesen, dass enge Beziehungen zwischen Zuckerverlust, Wärmebildung und Arbeitsleistung bestehen. Die Versuche sind gewiss sehr interessant und haben nur den einen Uebelstand, dass die Zuckerdifferenzen zwischen arteriellem und venösem Blute sich noch innerhalb der möglichen Fehlergrenzen bewegen. Wer zahlreiche Blutzuckerbestimmungen nach bester Methode der Enteiweissung gemacht hat, muss überzeugt sein, dass Differenzen von 0,01—0,015 pCt. zwischen zwei Analysen desselben Blutes leicht vorkommen und nicht zu weit tragenden Schlüssen berechtigen.

Es ist von grossem Interesse, darüber in's Klare zu kommen, ob und inwieweit das Muskelglycogen an der Arbeitsleistung des Körpers betheiligt ist. Einige Beobachtungen sprechen mit Bestimmtheit dafür, dass das Muskelglycogen bei Arbeitsleistung umgesetzt wird. S. Weiss tetanisirte Froschschenkel bis zur vollkommenen Erschöpfung und bestimmte in diesen tetanisirten Schenkeln wie in den nicht tetanisirten der anderen Seite den Gehalt an Glycogen. Die tetanisirten Schenkel enthielten 24

bis 50 pCt. weniger Glycogen, als die Schenkel der anderen Seite. Chauveau und Kaufmann fanden im Masseter nach langer Ruhe 0,177 g Glycogen, der Masseter der anderen Seite, welcher untersucht wurde, nachdem das Thier eine halbe Stunde gefressen hatte, enthielt 0,139 g Glycogen. Bei hungernden Thieren, welche angestrengte körperliche Arbeit leisten, sahen Külz u. A. das Glycogen rasch verschwinden. Die von mir beobachtete Thatsache, dass der durch arterielles Blut lebend erhaltene Muskel im Stande ist, beträchtliche Mengen Glycogen in Zucker umzusetzen, spricht auch dafür, dass der Muskel das in ihm angehäufte Glycogen in das für die Körperleistungen entsprechende Heizmaterial, in Zucker, umsetzt. Die angeführten Beobachtungen deuten mit Bestimmtheit darauf hin, dass das Muskelglycogen als Arbeitsmaterial verwerthet wird. Dagegen führt schon eine einfache Erwägung zu dem Schlusse, dass das Glycogen doch nur eine ganz untergeordnete Bedeutung für die Arbeitsleistungen des Körpers besitzt. Vor Allem sprechen gegen die grosse Bedeutung des Glycogens als Arbeitsmaterial die Hungerversuche. Zahlreiche Beobachtungen lehrten, dass das Muskelglycogen während des Hungerns nur sehr langsam abnimmt, und es braucht z. B. bei Hunden einer vierzehntägigen Carenz und darüber, bis alles Glycogen aus dem Muskel geschwunden ist. Denken wir uns beispielsweise einen Hund von 40 kg Körpergewicht, dessen Muskelbestand beträgt circa 45 pCt. des gesammten Körpergewichts, also ungefähr 18 kg. Würde der Glycogengehalt im Durchschnitt 0,4 pCt. betragen, was nach meinen Erfahrungen hoch gegriffen, würde das gesammte Muskelglycogen dieses Hundes ungefähr 7 g betragen, und wenn wir die höchste Ziffer, die O. Nasse in einigen Muskeln gefunden, nämlich 0,9, als Glycogengehalt sämmtlicher Muskeln annehmen, würde derselbe doch nur circa 16 g betragen. Die Leber eines 40 kg schweren Hundes ist ungefähr 800—1000 g schwer. Selbst bei der Annahme, dass der Hungerzeit eine reiche Fütterung mit Amylaceis vorausgegangen ist, würde der Glycogengehalt der

Leber ungefähr 5—6 pCt. betragen, also in Summa 48—60 g. Wenn auch während der Carenzzeit das Leberglycogen allmälig dem Muskel zugeführt wird, würden diesem Thiere für die ganze Carenzzeit 70—80 g Glycogen zur Verfügung stehen. Es wird doch wohl Niemand daran denken, dass das Verbrennen dieser mässigen Menge Glycogen ausreichen werde für die Wärmebildung und weitere Arbeitsleistung des hungernden Thieres. Noch ungünstiger stellen sich die Verhältnisse bei Hungerthieren, welche im Beginne der Hungerperiode eine anstrengende Arbeit geleistet haben. Es ist, wie früher erwähnt, festgestellt, dass ein hungerndes, angestrengt arbeitendes Thier schon nach wenigen Stunden seinen Glycogenbestand eingebüsst hat. Nun geht aber ein solches Thier nicht nach dem ersten Hungertage zu Grunde, kann im Gegentheil noch sehr viele Tage leben, und wenn es auch bald unfähig wird, angestrengte mechanische Arbeit zu leisten, muss es doch, so lange es athmet, die nicht unbeträchtliche innere Arbeit leisten und muss die verloren gegangene Wärme immer neu bilden. Mit Recht hat schon O. Nasse in seiner Arbeit über Muskelglycogen es ausgesprochen: „es liegt auf der Hand, dass das Glycogen nicht im Stande ist, die Muskelarbeit zu decken, und dass man sich nach anderen Quellen der Muskelkraft umsehen müsse.“ Dieser Ausspruch wird noch weit berechtigter, wenn man nicht bloss an Muskelarbeit, sondern an die Gesammtarbeit des Körpers denkt. Zu dieser Gesammtleistung vermag das Glycogen nur einen kleinen Bruchtheil beizutragen. Wir kommen also zu dem Schlusse: Der Blutzucker ist die eigentliche Kraftquelle für alle Körperleistungen. Das Muskelglycogen, welches wahrscheinlich aus dem Blutzucker in den Muskeln als Reservestoff niedergelegt wird, ist im Stande, durch seine Umsetzung dem Muskel Kraft zuzuführen und sich an der Muskelarbeit mitzubetheiligen.

Es tritt zunächst die Frage an uns heran, wie muss mit Rücksicht auf die gewonnenen Thatsachen die Nahrung be-

schaffen sein, um einen Menschen für innere und äussere Arbeitsleistung zu befähigen und ihn bei seinem vollen Körperbestand zu erhalten, oder mit anderen Worten, welche Ernährungsweise ist die zweckmässigste, um in Form von Blutzucker dem Körper bei vollem Beharrungszustande die nöthigen Spannkräfte zuzuführen?

Das Kostmaass, welches für den Menschen im Beharrungszustande nöthig ist, wurde von Vierordt, von Voit und Pettenkofer theils auf empirischer Basis, vorzüglich aber auf Grundlage von Hunger- und Ernährungsversuchen an Thieren und Menschen ermittelt; v. Voit hat dasselbe für einen kräftigen Menschen bei mässiger Arbeitsleistung auf 118 g Eiweiss, 56 g Fett und 500 g Kohlehydrate festgestellt, bei einer geringeren Eiweisszufuhr würde, wenn auch Fette und Kohlehydrate in reicher Menge eingenommen werden, der Eiweissbestand des Körpers verringert. Dieses Kostmaass wurde durch längere Zeit als wohlbegründet angesehen, wenn auch von manchen Seiten, von Beneke, Flügge, gegen die Forderung von so grossen Mengen Eiweiss (in Form von Fleisch nahezu 600 g) Einwendungen erhoben wurden. Aber diese Einwendungen waren nicht im Stande, die bevorzugte Stellung, welche den Eiweisskörpern für die Ernährung eingeräumt wurde, zu schmälern. Sie dankten diese wahrscheinlich einer doppelten Erwägung, erstens dass von allen Nahrungsmitteln nur die Eiweisskörper ohne weitere Zuthat einen Körper vollständig ernähren können, d. h. ihm das Material für neu zu bildende Körpersubstanz und die nöthigen Spannkräfte zuführen, zweitens die landläufige Erfahrung, dass ein Individuum mit stark entwickelten Muskeln auch leistungsfähiger ist, und Voit[1]) selbst, der natürlich anerkannte, „dass die Grösse der Eiweisszersetzung nicht in Beziehung zur geleisteten Arbeit steht," meinte doch, „es stünde die mögliche Arbeitsleistung zur Grösse der Eiweisszersetzung in Beziehung, insofern, als ein kräftiger und also mehr leistender Arbeiter

[1]) Voit, Ueber die Kost in öffentlichen Anstalten. 1876.

eine grössere Masse eiweissreicher Organe (namentlich Muskel) auf ihrem Bestande zu erhalten hat und deshalb mehr Eiweiss in der Nahrung brauchte."

Allmälig aber wächst die Zahl der Versuche, welche beweisen, dass eine viel geringere Eiweisszufuhr genüge, um den Körper eines erwachsenen Menschen auf seinem Bestande und vollkommen leistungsfähig zu erhalten, vorausgesetzt, dass anderes nicht eiweisshaltiges Nährmaterial in genügender Menge zugeführt wird, ich erwähne nur Versuche von Pflüger und Bohland[1]), von F. Hirschfeld[2]) und von Kumagawa[3]). Die beiden Letztgenannten haben Versuche an sich selbst mit eiweissarmer Kost angestellt. Hirschfeld's Nahrung bestand in Reis, Kartoffeln, Butter oder Speck und Bier, er verlor nicht an Körpergewicht und war selbst im Stande, bedeutende Arbeit zu leisten, er kommt zu dem Resultate, „dass ein kräftiger Mann erst 15 Tage, dann 10 Tage sich mit einer Kost im Stickstoffgleichgewicht hält, die nicht über 35—40 g Eiweiss enthält." Kumagawa hat Versuche mit europäischer Kost, mit gewöhnlicher gemischter japanischer Kost und mit vegetabilischer Nahrung ausgeführt und ist dabei zu dem Resultate gelangt, „dass ein erwachsener Mann mit einer Kost, deren Gehalt an auszunutzendem Eiweiss geringer ist, als der Verbrauch bei Hunger, sich nicht nur in's Stickstoffgleichgewicht setzt, sondern unter Umständen sogar Eiweiss im Körper ansetzen kann, wenn nur der Bedarf an Calorien durch genügende Aufnahme von Fett und Kohlehydraten gedeckt wird. Durch diese Ernährungsversuche ist der experimentelle Beweis erbracht für das, was M. Rubner zuerst klar erfasst hat, dass die Nahrungsstoffe im Stande seien, sich nach der Grösse ihrer Verbrennungswärme zu vertreten.

---

[1]) Pflüger's Arch. Bd. 36.

[2]) F. Hirschfeld, Untersuchungen über den Eiweissbedarf des Menschen. Pflüger's Arch. Bd. 41.

[3]) Kumagawa, Vergleichende Untersuchungen über Ernährung. Virchow's Arch. 116. Bd.

Rubner[1]) hat richtig erkannt, dass die Nahrung die Aufgabe hat, dem Körper eine für seine Arbeitsleistung genügende Menge von Calorien zuzuführen. Er hat durch Versuche ermittelt, dass bei einem Hunde von bestimmtem Körpergewicht sowohl während des Hungerns wie bei eiweissreicher Kost die Summe der in einer Zeiteinheit gebildeten Calorien ziemlich gleich bleibt, sie war während des Hungerns zum grösseren Theile durch zersetztes Fett und zum kleineren Theile aus umgesetztem Eiweiss gebildet, während bei der Eiweissfütterung das Umgekehrte der Fall war. Er hat ferner aus der von verschiedenen Menschen in verschiedenen Berufskreisen genossenen Kost die Summe der gebildeten Calorien berechnet und dabei gefunden, dass diese 1) nach der Arbeitsleistung wechselt und dass 2) Eiweiss, Fett und Kohlehydrate sich je nach der Zusammensetzung der Kost in einem weit auseinander liegenden Procentsatze an der Bildung dieser Calorien betheiligen.

Auf Grund calorimetrischer Bestimmungen wurden die isodynamen Grössen der verschiedenen Nahrungsmittel, d. h. die Gewichte der verschiedenen Nährstoffe, welche im Organismus die gleiche Wärmemenge produciren, ermittelt. Wenn man erst festgestellt hat, wie viel Calorien ein bestimmtes Individuum braucht, um eine bestimmte Arbeit zu leisten, dann wird das Kostmaass sich leicht ermitteln lassen, indem man soviel Nahrung zuführt, die im Stande ist, die benöthigte Summe von Calorien zu liefern, ohne die Körpersubstanz in Mitleidenschaft zu ziehen. Es wird in diesem Kostmaasse ein Eiweissminimum enthalten sein müssen, um den mässigen Eiweissverbrauch in Folge von Abnutzung der Körpersubstanz zu ersetzen; für die Kraftzufuhr, also für die eigentliche Aufgabe der Nahrung ist es ganz gleichgiltig, welche Nährstoffe zugeführt werden, vorausgesetzt, dass sie die nöthigen Mengen von Calorien enthalten.

---

[1]) Max Rubner, Die Vertretungswerthe der hauptsächlichen organischen Nahrungsstoffe im Thierkörper. Zeitschr. f. Biol. Bd. 19 u. Bd. 21.

Diese richtige Erfassung der Ernährungsgesetze gestaltet sich noch einfacher, wenn wir festhalten, dass der Blutzucker die einzige Kraftquelle für die Leistungen des Körpers ist, d. h. dass mit dem Blutzucker allein die Calorien zugeführt werden, deren der Körper für seine Arbeitsleistung bedarf. Die Frage ist dann: Durch welche Nahrungsmittel wird dem Körper das Material für die Bildung des Blutzuckers in der besten Weise zugeführt? Unsere Versuche lehrten, dass Eiweisskörper und Fette das Material sind, aus welchem der Blutzucker gebildet wird; und die Antwort auf die gestellte Frage lautet: es ist ganz gleichgiltig, ob wir den Blutzucker aus diesem oder jenem Materiale bilden, d. h. ob wir Fett oder Eiweisskörper als Nahrung geniessen. Wenn dies auch theoretisch gleichgiltig ist, waltet doch praktisch eine grosse Verschiedenheit vor. Wir brauchen für die Bildung einer bestimmten Menge Blutzucker eine unendlich verschiedene Menge von Bildungsmaterial, je nachdem wir den Zucker aus Eiweiskörpern oder aus Fett bereiten. Zur Bildung von 100 g Traubenzucker genügen circa 40 g Fett, während der Körper mehr als 300 g Fleiseh nöthig hat, um dieselbe Menge Traubenzucker zu bilden. Ein mässig arbeitender Mann, z. B. ein Arzt, verbraucht zwischen 2700—2800 Ca. Diese werden geliefert durch die Oxydation von etwa 760 g Traubenzucker. Zur Bildung dieses Traubenzuckers sind ungefähr 300 g Fett, aber nahezu 2300 g Fleisch erforderlich. Es ist also von vornherein klar, dass es eine wahre Luxusconsumtion ist, wenn wir unseren Bedarf an Blutzucker, resp. an Körperkraft ausschliesslich oder zum grossen Theil aus Fleisch bilden. Der Luxus ist ein doppelter, erstens weil wir ein theures Material zuführen, und zweitens, weil wir den Körper zu einer Arbeitsleistung veranlassen, zur Abspaltung des Stickstoffs, die Niemandem zu Gute kommt.

Die Kohlehydrate betheiligen sich nicht direct an der Bildung von Blutzucker. Meine Versuche bei Fütterung von Kohlehydraten lehrten, dass etwa mit Ausnahme von übermässiger

Zufuhr von Rohrzucker oder Dextrin, der direct eingeführte oder im Darmkanal gebildete Nahrungszucker nicht an der Bildung von Leberzucker betheiligt ist, da das Lebervenenblut stets mehr Zucker enthält, als das Pfortaderblut, es wird vielmehr der Nahrungszucker in Form von Glycogen in der Leber zurückgehalten. Aber da das Glycogen sich nicht entsprechend der Nahrungszufuhr in der Leber aufspeichert, muss für eine andere Verwendung des Glycogens gesorgt sein, und es liegt nahe, daran zu denken, dass aus dem Glycogen Fett gebildet wird. Dass Fett aus Kohlehydraten gebildet werden kann, ist jetzt unzweifelhaft von Tscherwinsky, Soxhlet, J. Munk u. A. festgestellt. Die genannten Forscher stellten Versuche an, bei welchen sie den Thieren neben sehr kleinen Eiweissmengen reiche Mengen von Kohlehydraten gaben, die Thiere hatten so viel Fett angesetzt, dass dasselbe unmöglich aus der Spaltung der Eiweisskörper gebildet sein konnte.

Wenn also die Kohlehydrate nicht direct Blutzucker bilden, so thun sie es doch auf indirectem Wege durch das aus ihnen gebildete Fett, und sie werden als Nährmaterial gegen Fett nur darum zurückstehen, weil der Umwandlungsprocess eine Summe von Arbeit erfordert, die durch directe Zufuhr von Fett erspart wird.

Das richtige Erfassen der Nahrungsaufgabe führt uns folgerichtig zu dem Schlusse, dass die Eiweisskörper nicht den hohen Werth beanspruchen dürfen, den sie bis jetzt unter den Nahrungsmitteln eingenommen haben, während andererseits dem Fette ein viel breiterer Platz bei Feststellung des Kostmaasses anzuweisen ist.

XIV. Vorlesung.

Ausscheidung des Zuckers durch den Harn: a) durch übermässige Zuckerzufuhr, b) in Folge Einfuhr von Giften, c) durch Krankheit.

Die Frage, ob der normale Harn Zucker enthalte, ist vielfach Gegenstand der Untersuchung gewesen. Bekanntlich haben Brücke und Bence-Jones es als erwiesen angenommen, dass der normale Harn Zucker enthalte, und Kühne hat auf Grundlage von Brücke's Untersuchungen ausgesprochen, dass der normale Harn bis 0,1 pCt. Zucker enthalten könne. Ich habe auf Grundlage ausgedehnter Versuchsreihen nachgewiesen, dass wir mit unseren heutigen Hülfsmitteln nicht im Stande sind, unzweifelhaft Zucker im normalen Harn nachzuweisen[1]). Külz war nicht im Stande, in mehr als 100 Litern Harn Zucker zu finden. Abeles hat 300 Liter Harn mit heisser Chlorbleilösung gefällt und das Präcipitat weiter verarbeitet und schliesslich eine Lösung gewonnen, welche alle Eigenschaften des Zuckers: Reduction, Vergährung und Ablenkung des polarisirten Lichtstrahles nach rechts erkennen liess. R. Moscatelli hat 50—200 Liter Harn von gesunden Männern in derselben Weise behandelt und konnte weder mit der Trommer'schen Lösung, noch mit der Gährungsprobe, noch durch Prüfung mit dem Polarisationsapparate Zucker nachweisen.

In jüngster Zeit glaubte Molisch durch Behandlung mit

[1]) Seegen, Genügen die bis jetzt angewendeten Methoden, um kleine Mengen Zucker im Harn mit Bestimmtheit nachzuweisen? Sitzungsbericht der k. Akad. d. Wissensch. Bd. LXIV.

α-Naphtol und Schwefelsäure eine Methode gefunden zu haben, durch welche im normalen Harn Zucker nachgewiesen werden könne. Ich habe gezeigt, dass diese Methode keine verlässliche sei, da auch Spuren von Eiweisskörpern die gleiche Reaction veranlassen, und dass selbst normaler Harn Spuren von Eiweisskörpern enthält, haben Posner u. A. ermittelt. Aber immer tauchen von Neuem wieder Untersuchungen auf, welche die Anwesenheit von Zucker als normalen Harnbestandtheil nachweisen sollen. Ich glaube, in einem Punkte sind wohl alle Physiologen heute einig, dass Zucker nicht in jener Menge im normalen Harn vorkomme, welche wir im Stande sind, mit unseren Hülfsmitteln in kleinen Harnmengen nachzuweisen.

Ich habe schon vor längerer Zeit eine Methode angegeben, durch welche es gelingt, sehr kleine Mengen Zucker im Harn mit Bestimmtheit nachzuweisen. Es ist dies die sogenannte Kohlenprobe. Man filtrirt den Harn durch Blutkohle, bis derselbe vollständig wasserhell ist. Die Kohle hält die beirrende Harnsäure vollständig zurück, während sie einen Theil des zurückgehaltenen Zuckers beim Auswaschen abgiebt. Man wäscht also die Kohle wiederholt aus und untersucht Filtrat wie Waschwasser. Mit Hülfe dieser Methode ist man im Stande, 0,01 pCt. Zucker mit vollster Sicherheit nachzuweisen. Es gelingt dieser Nachweis niemals im normalen Harn, und es geht daraus zur Evidenz hervor, dass, wenn etwa Zucker im normalen Harn vorhanden wäre, es nur in einer Menge unter 0,01 pCt. sein könnte. Die Harnausscheidung des gesunden Menschen beträgt ca. 1500—1800 ccm in 24 Stunden; es könnten also nur Quantitäten, die unter 0,15—0,18 g Zucker liegen, ausgeschieden werden, da jedes Plus leicht nachweisbar wäre.

Pavy[1]) will aus 100 ccm Harn den Zucker als Bleizucker isolirt haben (!) und giebt dessen Menge auf 0,027 bis 0,009 pCt. an. Er glaubt, die Zuckerausscheidung durch

[1]) On certain points connected with Diabetes. London 1878.

den Harn stehe im Verhältniss zum Zuckergehalte des Blutes, und für ihn ist es ein Beweis, dass keine grössere Menge Zucker in's Blut gelangen könne, weil der normale Harn eben nur kleine Mengen Zucker enthält. Der Zucker ist nämlich so diffundirbar, dass er aus dem Blute ausgeschieden werden müsste, und wir würden unter der Annahme, dass das Blut Zucker enthalte, alle diabetisch sein. Nun, zahlreiche Thatsachen, die wohl heute kaum mehr anzufechten sind, lehren, dass Hunderte von Grammen Zuckers täglich in's Blut gelangen, ohne durch den Harn ausgeschieden zu werden. Es muss also Vorsorge getroffen sein, etwa durch die Beschaffenheit der normalen Nierenepithelien, dass der durch die Nieren strömende Zucker nicht diffundiren könne. Und während Pavy meint, dass der Zuckergehalt des normalen Harns ein Beweis dafür ist, dass das normale Blut nicht grössere Mengen Zucker führen könne, weil schon die geringste Menge durch die Nieren ausgeführt werde, ist es wohl richtiger, zu sagen, dass die unzweifelhaft festgestellte Thatsache, dass das Blut viele Hunderte Gramme Zucker im Tage führe, ohne dass ein bemerkenswerther Bruchtheil im Harne erscheine, dafür mit Entschiedenheit spreche, dass die Nieren des gesunden Organismus keinen Zucker ausführen können.

Aber wenn auch der normale Harn keinen oder nur minimale Spuren von Zucker enthält, so können doch unter manchen Bedingungen kleine oder grössere Mengen Zucker in normaler Weise ausgeführt werden. Der ausgeführte Zucker kann aus zwei Quellen kommen, er kann a) Nahrungszucker und b) in der Leber gebildeter Blutzucker sein.

Der mit der Nahrung eingeführte oder aus derselben im Magen oder Dünndarm entstandene Zucker wird zweifellos zum grössten Theil in Form von Glycogen zurückgehalten. Es kann aber geschehen, dass bei überreichlichem Rohrzuckergenuss, insbesondere, wenn mit einem Male grössere Mengen von Rohrzucker eingeführt werden, ein Theil des Zuckers im Harn wieder

erscheint. Worm-Müller[1]) hat nach dieser Richtung werthvolle Versuche an Menschen angestellt. Bei Einfuhr von 250 g Rohrzucker fanden sich 0,7—0,8 pCt., bei Einnahme von 50 g traten nur 0,2 pCt. Rohrzucker in den Harn über, der Harn enthielt weder Levulose, noch Traubenzucker. Ich[2]) habe mehrere Versuche an Hunden angestellt, die nach 2 Tagen Hungers auf einmal 100—120 g Rohrzucker in Stücken erhielten. Der Harn wurde gesammelt und auf Zucker untersucht. Der Harn enthielt sowohl Invertzucker als Rohrzucker. Das Verhältniss in der Quantität der Ausscheidung der beiden Zuckerarten war nicht immer dasselbe. An manchen Beobachtungstagen enthält der Harn 1,6—2 pCt. vergährbaren Zuckers. Die Menge des reducirenden Zuckers ist 1,1—1,5 pCt., während die Rohrzuckerausscheidung $^1/_3$—$^1/_4$ der Invertzuckerausscheidung beträgt. An einem anderen Tage beträgt die Gesammtzuckerausscheidung 7 pCt., während die Ausscheidung des reducirenden Zuckers nur 3 pCt. beträgt. Die Rohrzuckerausscheidung ist an diesem Tage grösser, als die Ausscheidung des Invertzuckers. In Summa ist die Gesammtzuckerausscheidung durch den Harn, so beträchtlich sie auch an einzelnen Tagen zu sein scheint, nicht sehr gross im Verhältniss zur eingeführten Zuckermenge. In einer Versuchsreihe wurden 520 g Zucker gegeben und 15,2 g ausgeschieden, also circa 3 pCt. der Einfuhr. In einer zweiten Versuchsperiode wurden als Nahrung genossen 750 g Zucker und nur 7,4 g ausgeführt = 1,3 pCt. der Einfuhr. Aber in jedem Falle lehren diese Versuche, dass bei ausschliesslicher Fütterung mit Rohrzucker ein mehr oder minder grosser Bruchtheil des Zuckers sowohl als Rohrzucker wie als Invertzucker ausgeschieden wird.

In weit grösserer Menge wird der Nahrungszucker in jener

---

[1]) Worm-Müller, Die Ausscheidung des Zuckers im Harn. Pflüg. Arch. Bd. XXXIV.

[2]) Seegen, Ueber Zucker im Harn bei Rohrzuckerfütterung. Pflüg. Arch. Bd. XXXVII.

Krankheit ausgeschieden, welche als Diabetes mellitus bezeichnet wird. Bei der leichten Form dieser Krankheit wird nur Nahruugszucker ausgeschieden, denn mit dem Aufhören der Zufuhr hört auch die Zuckerausscheidung auf; aber die Ausfuhr kann eine sehr beträchtliche sein, je nach der Schwere des Falles. Bei leichten Fällen dieser Form kann noch ein grosser Theil der zugeführten Amylacea im Körper verwerthet werden, während bei den schweren Fällen dieser Form die Toleranz für Amylacea eine sehr geringe ist und jede Zufuhr durch reichliche Ausfuhr beantwortet wird.

Von weit grösserer Bedeutung für den Thierorganismus ist die Ausfuhr jenes Zuckers, welcher in der Leber bereitet wird. Mit dem in der Leber bereiteten Zucker wird dem Blute die Kraftquelle für Arbeitsleistung zugeführt. Was die Kohle für die Dampfmaschine thut, das leistet der Zucker für die Körpermaschine, er führt die Spannkräfte zu, welche, durch Oxydation in lebendige Kraft umgesetzt, zur Wärmebildung und zur mechanischen Arbeitsleistung verwendet werden.

Wie die Maschine, vorausgesetzt, dass sie gut construirt ist, nur dann zweckmässig arbeitet, wenn Kohlenzufuhr und Verbrennung entsprechend geregelt sind und gut von statten gehen, so ist es auch für das normale Functioniren des Thierkörpers unerlässlich, dass die Zuckerbildung und Zuckerumsetzung ungestört und in richtigem Verhältnisse von statten gehen. Jede Störung nach der einen oder der anderen Richtung veranlasst ernste Störungen in der Oekonomie des Körpers. Nach Bernard's Ansicht darf der normale Zuckergehalt des Blutes nicht über 0,25 pCt. steigen. Die Stützen für diese Annahme sind Blutuntersuchungen, welche er an Thieren anstellte, bei denen er durch Curare künstlichen Diabetes erzeugte. Vor der Curarisirung enthielt das Arterienblut 0,17 pCt. Zucker. Das nüchterne Thier wurde curarisirt. Der Zuckergehalt stieg auf 0,22 pCt., der Harn war zuckerfrei. Nachdem das Thier sich erholt hatte und am nächsten Tage reichlich gefüttert wurde und der Zucker-

gehalt wieder auf die ursprüngliche Menge von 0,17 gesunken war, wurde das Thier abermals curarisirt, das Blut enthielt jetzt 0,26 pCt. Zucker und im Harn konnte deutlich Zucker nachgewiesen werden. „Die Grenze der Toleranz des Blutes gegen Zucker muss also zwischen diesen beiden Zahlen liegen. Sie beträgt beim Hunde circa 0,25 pCt.“ Es muss also nach Bernard Glycämie oder anomaler Zuckergehalt des Blutes vorhanden sein, damit derselbe durch die Nieren ausgeschieden werde, d. h. damit Glycosurie entstehe.

Die anomale Steigerung des Zuckergehaltes im Blute dachte man immer durch gesteigerte Zuckerbildung in der Leber veranlasst, und wenn auch für diese gesteigerte Zuckerbildung keine directen Beweise erbracht wurden, war es doch plausibel, dass unter gewissen anomalen Bedingungen eine Körperfunction resp. die Thätigkeit einer Drüse in anomaler Weise gesteigert sein könnte. An den zweiten Factor für eine mögliche Zuckeranhäufung im Blute wurde niemals gedacht, und doch liegt es auf der Hand, dass eine solche Zuckeranhäufung stattfinden könne, wenn aus irgend einem Grunde die Zuckerverbrennung nicht mit der Zuckerbildung gleichen Schritt hält, wenn nämlich die Zuckerverbrennung in irgend einer Weise gehemmt wird.

Es ist mir nun gelungen, zu ermitteln, dass unter der Einwirkung äusserer Agentien, speciell unter der Einwirkung einiger Gifte, die Zuckerumsetzung beschränkt wird, und dass damit jener zweite Factor, welcher für das Gleichgewicht in dem thierischen Haushalte nöthig ist, in seiner Function wesentlich gestört ist. Ich habe ermittelt, dass die Anästhesirung durch Chloroform oder Morphium und dass die Curarisirung die Umsetzung des Blutzuckers wesentlich beschränken. Die Versuche wurden derart gemacht, dass den Thieren unmittelbar vor der Anästhesirung oder vor der Curarisirung Blut aus der Carotis entzogen wurde und dass ein zweiter Aderlass aus der Carotis erfolgte, nachdem das Thier vollständig anästhesirt oder curarisirt war. In einzelnen Versuchen wurde das Carotisblut nach

der Narkose in mehreren zeitlich auseinander liegenden Proben entnommen. In allen diesen Blutproben wurde der Zuckergehalt bestimmt. Da es denkbar war, anzunehmen, dass durch die mehrfachen Aderlässe der Zuckergehalt des Blutes verändert war, habe ich nach dieser Richtung eine Reihe von Vorversuchen gemacht. Es wurde nicht vergifteten Thieren Carotisblut in 3—4 Proben entnommen, und zwar unmittelbar, nachdem das Thier angebunden war, ferner $^1/_4$, $^1/_2$ bis $^3/_4$ Stunde nach dem Aufbinden. Die jeweilig entnommene Blutprobe war 40—50 ccm. In allen diesen Versuchen an nicht vergifteten Thieren erhielt ich das constante Resultat, dass alle diese demselben Thiere entnommenen Blutproben ganz genau den gleichen Zuckergehalt hatten.

Die nachstehende Tabelle giebt nun die Resultate der Analysen des Carotisblutes der narkotisirten oder curarisirten Thiere.

Versuchsnummer.	Blutzucker in %.	Zeit der Untersuchung.
	Chloroform.	
I.	a) 0,117	vor Narkose
	b) 0,200	nach Narkose
II.	a) 0,111	vor Narkose
	b) 0,178	nach Narkose
III.	a) 0,185	vor Narkose
	b) 0,155	nach Narkose
IV.	a) 0,084	vor Narkose
	b) 0,098	nach Narkose
V.	a) 0,137	vor Narkose
	b) 0,185	nach Narkose
VI.	a) 0,120	vor Narkose
	b) 0,129	5 Min. n. Nark.
	c) 0,147	nach 15 Min.
	d) 0,157	nach 30 Min.
	Chloroform.	
VII.	a) 0,108	vor Narkose
	b) 0,122	5 Min. n. Nark.
	c) 0,175	20 Min. n. Nark.
	d) 0,333	40 Min. n. Nark. Blut ganz dunkel, venös.
	Morphiumeinspritzung.	
VIII.	a) 0,137	vor Narkose
	b) 0,170	nach Narkose
IX.	a) 0,125	vor Narkose
	b) 0,278	nach Narkose
X.	a) 0,095	vor Narkose
	b) 0,164	nach Narkose

Versuchs-nummer.	Blut-zucker in %.	Zeit der Untersuchung.	Versuchs-nummer.	Blut-zucker in %.	Zeit der Untersuchung.
Morphiumeinspritzung.			Curarisirung.		
XI.	a) 0,144	vor Narkose	XVI.	a) 0,108	vor Curarisirung
	b) 0,202	nach Narkose		b) 0,118	30 Min. n. Cur.
XII.	a) 0,180	vor Narkose	XVII.	a) 0,125	vor Curarisirung
	b) 0,202	nach Narkose		b) 0,172	25 Min. n. Cur.
XIII.	a) 0,117	vor Narkose	XVIII.	a) 0,122	vor Curarisirung
	b) 0,158	5 Min. n. Nark.		b) 0,159	nach Curarisirung
	c) 0,188	20 Min. n. Nark.	XIX.	a) 0,120	vor Curarisirung
XIV.	a) 0,106	vor Narkose		b) 0,288	15 Min. n. Cur.
	b) 0,114	5 Min. n. Nark.		c) 0,266	2 Stunden n. Cur.
	c) 0,149	20 Min. n. Nark.	XX.	a) 0,166	gleich nach Cur.
XV.	a) 0,117	vor Narkose		b) 0,240	nach 30 Min.
	b) 0,158	5 Min. n. Nark.		c) 0,280	nach 1 Stunde
	c) 0,188	20 Min. n. Nark.		d) 0,204	nach 2 Stunden
	d) 0,180	30 Min. n. Nark.			Thier elend.

Es stellt sich also mit wenigen Ausnahmen heraus, dass das in der Narkose oder nach Curarisirung entnommene Blut zuckerreicher ist, als das vor der Narkose oder Curarisirung geprüfte Blut. Die Annahme, dass durch die Giftzufuhr die Zuckerbildung in der Leber gesteigert sei, war durch früher schon mitgetheilte Versuche (S. 81—82) ausgeschlossen. Es hatte sich durch diese Versuche herausgestellt, dass speciell durch Chloroform die Zuckerbildung in der Leber wesentlich geringer ist, da die Differenz zwischen dem Zuckergehalt des Lebervenen- und Pfortaderblutes eine viel geringere war, als diese im Durchschnitte meiner Versuche gefunden wurde. In einigen der in der vorstehenden Tabelle angeführten Versuchen habe ich überdies nebst der vergleichenden Zuckerbestimmung im Carotisblute vor und nach der Narkose auch den Zuckergehalt des Lebervenenblutes nach der Narkose bestimmt, und ich fand in einzelnen Versuchen, dass das in der Narkose entnommene Carotis-

blut reicher an Zucker war, als das ebenfalls nach der Narkose entnommene Lebervenenblut. So war im Versuche XI. der Zuckergehalt des Carotisblutes in Folge der Narkose von 0,144 auf 0,204 gestiegen, während das Lebervenenblut nur 0,186 g Zucker enthielt. In einem anderen Versuche war der Zuckergehalt des Carotisblutes vor der Narkose 0,128, das nach der Morphiumnarkose entnommene Carotisblut hatte 0,278 pCt., während das gleichfalls in der Narkose entnommene Lebervenenblut nur 0,196 pCt. Zucker enthielt. Die Thatsache des vermehrten Zuckergehaltes der in der Narkose oder nach Curarisirung entnommenen Blutproben kann also nur so aufgefasst werden, dass durch die angewendeten Anästhetica oder durch das Curare die Umsetzung des Blutzuckers gehemmt wurde.

Ein ganz ähnliches Verhalten, wie ich es jetzt in Bezug auf die Vermehrung des Zuckergehaltes des arteriellen Blutes nach Morphium- und Chloroformnarkose und nach Curarevergiftung gefunden, hatte ich schon früher beobachtet, nach Unterbindung der V. cava im Bauchraume[1]). Ich hatte nämlich in allen meinen früheren Versuchen über Zuckerbildung das Blut der Lebervene durch Einführung einer Canüle von der V. cava inf. über's Zwerchfell und Unterbindung der V. cava im Bauch- und Brustraume entnommen. Da fand ich durch einen Zufall, dass das nach der Entnahme des Lebervenenblutes gesammelte Carotisblut zuckerreicher sei, als das vor dieser Entnahme gesammelte und analysirte Carotisblut, dass es selbst mehr Zucker enthalte, als das Lebervenenblut.

Ich überzeugte mich, dass nicht die vorausgegangenen Blutentziehungen die Zuckervermehrung in dem zuletzt entnommenen Carotisblute verursacht haben können, denn ein directer Versuch lehrte mich, dass, wenn ich einer Carotis 3—4 Mal je 40 g

---

[1]) Seegen, Zucker im Blute, seine Quelle und seine Bedeutung. Pflüger's Arch. f. Physiol. Bd. 35.

Blut entzog, die Zuckermengen der verschiedenen Proben nur innerhalb der Fehlergrenzen schwankten. Ich ging dann der Reihe nach alle jene Operationen durch, welche ich zum Behufe der Gewinnung des Lebervenenblutes ausgeführt hatte, und prüfte dieselben experimentell auf die Vermehrung der Zuckerausscheidung. Die künstliche Respiration bei offenem Thorax hatte keinen Einfluss, die Unterbindung der V. cava asc. im Brustraume vermehrte den Zuckergehalt des Carotisblutes nur unwesentlich, dagegen war die Unterbindung der V. cava asc. im Bauchraume von sehr grosser Wirkung auf die Zuckervermehrung, wie nachstehende kleine Tabelle zeigt, in welcher Carotis I. die Blutprobe bezeichnet, welche unmittelbar nach dem Aufbinden des Thieres, und Carotis II. jene Blutprobe, welche nach Anlegung der Ligatur im Bauchraume ober den Nierenvenen entnommen wurde.

Carotis I.		Carotis II.	
Blutmenge in ccm.	Zucker in pCt.	Blutmenge in ccm.	Zucker in pCt.
59	0,120	89	0,289
43	0,128	59	0,172
70	0,107	100	0,242
40	0,104	86	0,246

Diese Zuckerzunahme konnte nicht so gedeutet werden, dass sie die Folge der durch den Eingriff gesteigerten Zuckerbildung in der Leber sei, da ich in einigen Versuchen, bei welchen das Lebervenenblut durch directen Einstich in die Leber oder durch Einführung einer Canüle in die Lebervene von der V. jugul. aus gewonnen wurde, ebenfalls einen reichen Zuckergehalt in dem aus der Leber strömenden Blute nachweisen konnte, während der Zuckergehalt des Carotisblutes vor und nach Entnahme des Lebervenenblutes ganz gleich oder nur wenig verschieden war, wie dies aus nachstehender Tabelle ersichtlich ist.

Versuchs-nummer-	Methode.	Carotis I.	Vena hep.	Carotis II.
I.	Einstich	0,115	0,196	0,121
II.	„	0,104	0,156	0,122
III.	v. der V. jugul	0,104	0,146	0,107
IV.	„ „ „ „	0,104	0,166	0,101

Der reiche Zuckergehalt im arteriellen Systeme nach Unterbindung der V. cava kann also nur so zu deuten sein, dass in Folge der Unterbindung der V. cava im Bauchraume der von den Lebervenen zugeführte Zucker nicht in gleichem Maasse umgesetzt wird, als dies in der Norm geschieht.

Ueber die Ursachen der gehemmten Zuckerumsetzung in Folge der Einwirkung der Gifte oder in Folge der Unterbindung der V. cava wage ich keine Ansicht auszusprechen. Es lag nahe, daran zu denken, dass die bei der Narkose gestörte Respiration auf die gesammte Umsetzung von Einfluss sei. Aber diese Ursache fällt bei der Curarisirung weg, da bei derselben eine der normalen gleich intensive künstliche Athmung unterhalten wurde.

Doch ist es wahrscheinlich, dass in der Qualität der Respiration die Ursache der gesammten Umsetzung liegen könne. Ewald[1]) hat beobachtet, dass Hunde, welche in starker Morphiumnarkose sich befinden, einen bis auf die Hälfte verringerten Sauerstoffgehalt des Blutes besitzen. Die Chloroformnarkose soll ebenfalls eine Verkleinerung der normalen Differenz im Sauerstoffgehalte zwischen Arterien- und Venenblut veranlassen. Ich fand gleichfalls, dass speciell in der Morphiumnarkose das Carotisblut viel dunkler, zuweilen nahezu venös war, und bei dieser Blutbeschaffenheit war der Zuckergehalt auch am

[1]) Arch. f. Anatomie u. Physiol. III. 1876.

beträchtlichsten gesteigert. Bei Vergiftung mit Curare fanden Röhrig-Zuntz eine kolossale Verminderung des Sauerstoffverbrauches. Man könnte sich nun denken, dass in Folge dieser Vergiftungen das Hämoglobin in seinem Vermögen, den Sauerstoff zu binden, beeinträchtigt sei, und dass in Folge dessen die Verbrennungsprocesse, also in erster Linie die Zuckerumsetzung gehemmt ist. Die gestörte Zuckerumsetzung bei der Unterbindung der V. cava im Bauchraume könnte man sich so zurechtlegen, dass durch diese Unterbindung mindestens für einige Zeit, bis nämlich ein vollständiger Collateralkreislauf hergestellt ist, ein grosser Theil des Blutes und damit ein grosser Theil der Sauerstoffträger von der Lunge ausgeschlossen ist, dass also auch hier verringerte Sauerstoffaufnahme Ursache der gehemmten Zuckerumsetzung ist. Natürlich ist diese Annahme eine rein hypothetische, und könnten nur Blutgasanalysen nach stattgehabter Unterbindung der V. cava über die Berechtigung dieser Hypothese Aufschluss geben.

Ich habe bei allen meinen Vergiftungsversuchen danach gefahndet, ob Zucker im Harn vorhanden sei. Mir ist es nur bei je zwei Thieren, die mit Morphium und Curare vergiftet waren, gelungen, kleine Mengen Harn zur Analyse zu erhalten. Bei allen anderen vergifteten Thieren fand ich die Blase vollständig zusammengezogen und nur wenige Tropfen Harn waren in derselben vorhanden. In den zur Analyse gelangten vier Harnproben konnte ich mit Hülfe meiner Kohlenprobe deutliche Spuren von Zucker nachweisen. Bei meinen Chloroformversuchen fand ich niemals Harn in der Blase. Ich untersuchte vier Harnproben, die mir von der Klinik Billroth von Kranken, die zum Behufe grosser Operationen von 20—50 Minuten narkotisirt worden waren, freundlichst zugeschickt wurden. Von diesen vier Kranken hatte ich auch eine vor der Chloroformirung gelassene Harnprobe erhalten. In allen vier Fällen konnte ich in dem nach der Narkose gelassenen Harn mittelst meiner Kohlenprobe im Filtrate wie im Waschwasser eine deutliche Reduction der

Fehling'schen Lösung in Form einer Ausscheidung von dichtem gelbem Oxydulhydrat nachweisen. Der genuine Harn gab nur die gewöhnliche, etwas intensivere Gelbfärbung. Es waren also deutliche Spuren von Zucker vorhanden. Wenn man also auch nicht berechtigt ist, auf Grundlage meiner Vergiftungsversuche von Morphium-, Chloroform- oder Curare-Diabetes zu sprechen, so beweisen doch diese Versuche, dass der gestörte Zuckerumsatz sehr bald eine wenn auch nur geringe Zuckerausscheidung zur Folge hat, und fortgesetzte Untersuchungen dürften bestätigen, dass alle durch Gifte veranlassten künstlichen Glycosurien auf gehemmten Zuckerumsatz und Anhäufung von Zucker im Blute zu beziehen sind.

Auch die Wirkung mancher Heilkörper dürfte vielleicht mit der Einwirkung derselben auf die Zuckerumsetzung in Beziehung stehen. Eine interessante Studie nach dieser Richtung hat kürzlich Lépine mitgetheilt[1]). Er untersuchte die Einwirkung einiger Antipyretica auf Blutzuckerverbrauch, indem er den Zuckergehalt des Blutes vor der Einnahme und nach der Einnahme dieser Mittel (salzsaures Chinin, Antipyrin und Thallin) prüfte, er fand, dass nach der Einfuhr der Blutzuckergehalt beträchtlich grösser war. Um darüber in's Klare zu kommen, ob die Zuckerbildung vergrössert oder der Verbrauch vermindert sei, wurde der Zuckergehalt des venösen Blutes mit dem arteriellen verglichen vor und nach Einnahme der Versuchsstoffe. Nach der Einfuhr war der Zucker des Venenblutes im Verhältnisse zu dem des arteriellen Blutes grösser, als vor der Einfuhr, daraus schliesst Lépine, dass der Zuckerverbrauch beschränkt wurde. Leider bewegen sich die Differenzen meist in zu engen Grenzen, um vollberechtigte Schlüsse zu ermöglichen. Lépine prüfte auch im Verein mit Porteret die Einwirkung auf den Glycogenbestand, als Vergleichsobjecte dienten Versuchsthiere

[1]) R. Lépine, De l'action de quelques antipyrétiques sur la consomation des substances hydrocarbonées. Arch. de méd. experim. 1889.

die keine Antipyretica erhalten hatten. Bei Thieren in Inanition war durch die Einfuhr von Antipyrin der Glycogengehalt vermehrt, bei Thieren, die gefüttert waren, war das Gegentheil der Fall. Die Schlüsse, die Lépine daraus auf die Bildung von Leberzucker macht, hängen noch mit der Anschauung zusammen, dass der Leberzucker aus Glycogen gebildet wird.

Auch in Bezug auf Zuckerbildung und Zuckerverbrauch bei Krankheiten beginnt die Forschung. Auf dem achten med. Congresse in Wiesbaden hat E. Freund Zuckerbestimmungen mitgetheilt, die er mit dem Blute von 2 an Carcinom erkrankten Individuen ausgeführt hat. Er fand den Blutzuckergehalt einmal 0,17 pCt. und einmal 0,26 pCt. und schliesst daraus, dass der Blutzucker bei Carcinösen vermehrt sei. Der Schluss ist auf Grundlage dieser 2 Untersuchungen nicht berechtigt, da ich bei Zuckerbestimmungen an 10 gesunden Menschen (Seite 109) den Zuckergehalt wiederholt 0,180—0,190 pCt. und im Mittel 0,170 gefunden habe. Von Interesse dagegen ist es, dass Freund im Blute seiner 2 Carcinösen ein in Zucker umwandelbares Kohlehydrat in beträchtlicher Menge gefunden hat.

Es sind dies eben erst die Anfänge derartiger Forschung, und wenn erst die volle Bedeutung der Zuckerbildung und des Zuckerumsatzes für das normale Leben erfasst ist, wird die Wichtigkeit ernster Studien nach diesen Richtungen erkannt werden.

hergehe. Ich hielt es nicht für wahrscheinlich, dass bei der Voraussetzung, die Zuckerbildung sei eine physiologische Function, ein kleines Plus derselben schon schwere Krankheitssymptome hervorrufen könne. Es waren diese schweren Störungen viel verständlicher, wenn die Zuckerbildung überhaupt als Anomalie und als Ausdruck eines gestörten Stoffumsatzes aufgefasst wurde.

Natürlich hatte ich nicht den leisesten Zweifel, dass die physiologischen Thatsachen, welche die Grundlage für Pavy's Lehre bildeten, feststehend seien. Ich habe nun selbst die Frage über Zuckerbildung im Thierkörper experimentell zu erforschen gesucht und bin zu den früher mitgetheilten Resultaten gelangt, die denen von Pavy schnurstracks entgegenstehen und in der Hauptsache die Richtigkeit von Bernard's Entdeckung feststellen, wenn sie auch in wichtigen Punkten, speciell in Bezug auf das Material, aus welchem der Zucker gebildet ist, von denen Bernard's sehr verschieden sind. Mit diesen neugewonnenen physiologischen Thatsachen müssen wir nun rechnen, wenn wir uns über die Vorgänge beim Diabetes mellitus eine Vorstellung machen wollen. Es handelt sich natürlich nicht darum, irgend eine neue Theorie in ein physiologisches Prokrustesbett zu zwängen; wir wollen nur einfach sehen, ob es möglich ist, die zweifellosen klinischen Erfahrungen mit den ebenso zweifellos festgestellten physiologischen Thatsachen in Einklang zu bringen.

Ich will in Kürze hier nochmals die Ergebnisse meiner Untersuchungen in folgende Punkte zusammenfassen:

1. Die Zuckerbildung ist eine normale, unausgesetzt von statten gehende Function der Leber. Diese von Bernard entdeckte und von Pavy später auf einen postmortalen Vorgang zurückgeführte Function wurde von Neuem und in unanfechtbarer Weise bestätigt a) durch den von mir und Kratschmer gelieferten Nachweis, dass in der dem lebenden Thiere excidirten und unmittelbar in siedendes Wasser geworfenen Leber der ver-

schiedensten Thiergattungen ausnahmslos 0,4—0,5 pCt. Zucker enthalten sind, b) durch den von mir erbrachten Beweis, dass das Ansteigen des Zuckers in der dem Thiere excidirten Leber von 0,4 bis 0,5 auf 3 pCt. und darüber eine Function der überlebenden leistungsfähigen Leberzelle ist, und c) durch die in einer sehr grossen Zahl von Versuchen festgestellten Thatsache, dass das nach den verschiedensten Methoden gesammelte Lebervenenblut 60—100 pCt. mehr Zucker enthält, als das in die Leber einströmende Pfortaderblut.

2. Die Zuckermenge, die innerhalb 24 Stunden aus der Leber in die Circulation geführt wird, ist eine sehr beträchtliche und beträgt beim Menschen viele Hundert Gramm. Diese Annahme stützt sich auf zwei ziffermässig festgestellte Thatsachen: a) auf die Differenz im Zuckergehalte des in die Leber einströmenden und des ausströmenden Blutes und b) auf die annäherungsweise Feststellung der Blutmenge, welche in einer Zeiteinheit durch die Leber strömt.

3. Der in der Leber gebildete Zucker wird ununterbrochen im Körper umgesetzt. Dass die Umsetzung continuirlich von statten geht, ergiebt sich schon daraus, dass der Zucker sich nicht im Blute anhäuft und dass sein Bestand zwischen sehr engen Grenzen schwankt. Würde die Zuckerumsetzung auch nur eine Stunde sistirt, müsste, vorausgesetzt dass die Zuckerbildung continuirlich von statten geht, was aus vielen Gründen sehr wahrscheinlich ist, das circulirende Blut viermal so viel Zucker enthalten, als es wirklich führt. Es wird diese stete Umsetzung ferner auch durch Leberausschaltungsversuche bewiesen. Schon nach 30—40 Minuten sinkt der Zuckergehalt auf die Hälfte und selbst auf ein Drittel der ursprünglichen Menge, und in den Versuchen von Minkowski, an Gänsen angestellt, konnte einige Stunden nach Ausschaltung der Leber kein Zucker im Blute nachgewiesen werden.

4. Der Nahrungszucker oder die mit der Nahrung eingeführten Kohlehydrate sind an der Zuckerbildung in der Leber

direct nicht betheiligt. Es ist dies bewiesen a) durch das Anwachsen des Zuckers in der excidirten Leber, ohne dass der Glycogenbestand alterirt wird, b) durch das Anwachsen von Zucker und Kohlehydraten in der durch arterielles Blut lebend erhaltenen Leber.

5. Eiweiss und Fett sind das Material, aus welchem die Leber Zucker bildet, es ist dies bewiesen a) auf experimentellem Wege, indem es gelungen ist, nachzuweisen, dass die Leber im Stande ist, aus Pepton wie aus Fett Zucker zu bilden, b) durch Ernährungsversuche, durch ausschliessliche Fütterung mit magerem Fleische oder mit Fett und durch lange andauernde Hungerversuche.

6. Im Gegensatze zum Leberzucker steht die Glycogenbildung im innigsten Zusammenhang mit der Natur der eingeführten Nahrung, sie ist sehr beträchtlich bei Einfuhr von Kohlehydraten und steigt bei Einfuhr von Rohrzucker und Dextrin bis auf 10 pCt. und darüber. Sie ist gering bei ausschliesslicher Fleischnahrung, sinkt auf ein Minimum bei Fettnahrung und länger fortgesetztem Hunger.

Die angeführten sechs Punkte enthalten die wichtigsten Ergebnisse ausgedehnter, vielfach modificirter Versuchsreihen. Es fragt sich nun: wie stimmen diese Thatsachen mit jenen, die wir bei Diabetes mellitus zu beobachten Gelegenheit haben.

Es bedarf vor Allem der Erwähnung, dass Diabetes mellitus in zwei Formen zur Erscheinung kommt: die Kranken der ersten Art sind oft gut genährt, zuweilen fettleibig, das Gesicht ist meist gut gefärbt, die Haut nicht spröde, zuweilen feucht, der Hunger ist selten wirklicher Heisshunger, Durst und Harnausscheidung sind selten übergross. Die Kranken der zweiten Art sind schon nach kurzem Bestehen des Leidens sehr abgemagert, ihre Haut ist trocken, dürr, das Gesicht bleich oder bläulich geröthet, die Muskelkraft auf ein Minimum gesunken, dabei ist meist ein nicht zu stillender Heisshunger vorhanden, die anderen Symptome des Diabetes, zumal Durst und Harn-

ausscheidung, sind excessiv. Die erste Form beobachten wir zumeist bei Kranken, welche das mittlere Lebensalter bereits überschritten haben, die zweite Form dagegen hat ihre vorzüglichsten Repräsentanten in jüngeren Diabetikern. Das Hauptunterscheidungszeichen zwischen diesen beiden Formen ist aber dies, dass die Kranken der ersten Art nur dann Zucker ausscheiden, wenn sie Zucker oder Kohlehydrate in ihrer Nahrung einführen. Mit der Sistirung dieser Einfuhr ist auch die Zuckerausscheidung und jedes andere Symptom der Krankheit zum Stillstand gebracht. Bei den Kranken der zweiten Art ist durch die Entziehung der zuckerhaltigen Nahrung die Zuckerausscheidung nicht aufgehoben, sie dauert fort, auch wenn die Kranken ausschliesslich Fleischkost geniessen.

Ich habe vor nahezu 25 Jahren diese zwei Formen zuerst genau beschrieben, ich habe sie nicht am Schreibtische construirt, sie waren das Ergebniss der Beobachtung. Dass diese Beobachtung eine richtige war, ist dadurch bestätigt, dass im Laufe der Jahre, seitdem so zahllose Fälle von Diabetes zur Erscheinung kommen (ich selbst habe mehr als 1000 Diabeteskranke behandelt), diese Eintheilung aufrecht blieb, und dass sie in jedem einzelnen Falle unser Urtheil über die Bedeutung des Leidens bestimmt.

Wohl wurden hier und da diese zwei Formen als zwei Stadien des Diabetes aufgefasst, die erste Form sollte das frühe Stadium repräsentiren, während die zweite Form das vorgeschrittene Stadium sein soll.

Aerzte, welche Gelegenheit hatten, viele Diabeteskranke zu beobachten — ich nenne nur Frerichs und Külz —, haben wie ich diese zwei Formen als solche aufrecht erhalten. Ich will nicht leugnen, dass ich wiederholt Fälle beobachtet habe, in welchen die erste Form in die zweite überging, aber immerhin waren es nur Ausnahmsfälle. Die meisten Fälle der ersten Art blieben während des ganzen Lebens der Patienten unverändert, d. h. die diabetischen Symptome

traten nur bei Zufuhr von Kohlehydraten auf, und verschwanden mit Ausschluss oder Beschränkung dieser Zufuhr. Andererseits sah ich zahllose Fälle zumal im jugendlichen Alter, welche bei ihrem ersten Auftreten sogleich den Charakter der zweiten Art hatten, d. h. dass auch bei ausschliesslicher Fleischkost die schwersten diabetischen Symptome fortbestanden. Mit Rücksicht auf die Prognose nannte ich die erste Form die leichte und die zweite Form die schwere, da sie in ihrer innersten Natur wie in ihrer ganzen Bedeutung für die gesammte Oeconomie und Leistungsfähigkeit des Körpers verschieden sind. Während bei der ersten Form durch entsprechende Diät das Individuum leistungsfähig bleibt und das Leben durch das Leiden kaum verkürzt wird, tritt bei der zweiten Form der Banquerotte aller Kräfte schnell ein und führt rasch zu letalem Ausgange.

Französische Autoren, die viele Diabetiker gesehen haben, bezeichnen diese beide Formen als Diabète maigre und Diabète gras. Englische Autoren, wie Pavy, Harley u. A. constatirten auch zwei Formen, in welchen Diabetes mellit. zur Erscheinung kommt.

Als ich noch auf dem Standpunkte Pavy's stand, hatte ich mir das Entstehen des Diabetes der ersten Form so zurecht gelegt, dass bei Diabetes, ähnlich wie es bei der gesunden Leber nach dem Tode entsteht, ein vorhandenes Ferment auf das Glycogen einwirke und Zucker bilde. In ganz analoger Weise fasst auch Pavy den diabetischen Process auf. Für ihn ist die Leber das Organ, in welchem aller eingeführter Zucker in Form von Glycogen zurückgehalten wird, damit nichts davon in die Blutbahn gelange. Denn, so sagt er[1]), „wenn der leicht diffundible Zucker in die Blutbahn gelangt, müsste er auch nothwendig durch den Harn ausgeschieden werden, und wir müssten alle diabetisch sein". Für mich hatte damals nur die Erklärung der schweren Form des Diabetes Schwierigkeit und ich wagte die

[1]) l. c.

Hypothese, dass das Leberamylum eine verschiedene Resistenz Fermenten gegenüber habe, je nachdem es aus Kohlehydraten entstehe oder sich aus Eiweisskörpern abspalte. Das erstere sei minder resistent, gehe also durch die Fermentwirkung rascher in Zucker über und erzeuge so die leichte Form des Diabetes, während letzteres als minder labil längeren Widerstand zu leisten im Stande sei. Diese Hypothese hat sich durch meine eigenen ad hoc angestellten Versuche als unhaltbar erwiesen, denn es stellte sich heraus, dass Brotglycogen wie Fleischglycogen allen gekannten Fermenten gegenüber sich gleich verhalten. Aber diese ganz auf Pavy's Anschauungen fussende Theorie des Diabetes hat überhaupt den Boden verloren, seitdem es festgestellt ist, dass Zucker ein Product der normalen Leberfunction ist und in Hunderten von Grammen täglich in die Circulation gelangt, ohne dass derselbe in nachweisbarer Weise durch den Harn ausgeschieden wird.

Bernard[1]) hatte sich das Entstehen des Diabetes so zurecht gelegt, dass er sagte, „das Blut könne nur ein gewisses Quantum von Zucker vertragen. Wenn diese Quantität entweder durch Ueberproduction oder durch gestörte Umsetzung überschritten sei, müsse diese Menge durch den Harn ausgeschieden werden, also das Hauptsymptom des Diabetes zu Stande kommen". Bernard hat die Glycosurie als gesteigerte Glykämie definirt und es soll nach seiner Annahme, sowie das Blut einen Zuckergehalt von über 0,25 pCt. Zucker enthalte, auch der Zucker im Harn erscheinen. Durch meine Untersuchung an diabetischen Kranken ist auch diese Anschauung hinfällig geworden. Ich habe wiederholt das Blut von Diabeteskranken untersucht[2]), nachdem ich aus 10 Untersuchungen an gesunden Menschen festgestellt hatte, dass der Zuckergehalt des Blutes im Mittel 0,17 pCt. beträgt.

[1]) Bernard, Vorlesungen über Diabetes, übersetzt von C. Posner. Berlin 1878.

[2]) Wiener med. Wochenschr. No. 47—48. 1886.

Die nachstehende Tabelle giebt die gewonnenen Resultate:

No.	Name.	Form.	Harnzucker.	Blutzucker in %.	Anmerkung.
1.	Frau A.	schwere	386 g [1]) / 355 g [1])	0,476 / 0,436 [1])	[1]) In 24 Stunden. [1]) Zweite Untersuch. nach 3 Wochen Spitalsaufenthalt.
2.	Frau B.	schwere	390 g [1])	0,377	[1]) In 24 Stunden.
3.	Frau C.	schwere	305 g [1])	0,417	[1]) In 24 Stunden.
4.	Herr X.	schwere	2 %	0,341	
5.	Herr L.	leichte	0,2 %	0,185	
6.	Herr S. P.	leichte	Spuren	0,123	
7.	Herr L.	leichte	3,8 % [1]) / 0,6 % [2])	0,182 [1]) / 0,181 [2])	[1]) Nach gemischter Kost. [2]) Nach zweitägiger absoluter Fleischkost.
8.	Mr. M.	schwere	2,4 % / 1,7 % [1])	0,254 / 0,280 [1])	Hereditär. [1]) Zweite Untersuch. nach 14 Tagen.
9.	Herr D. Z.	schwere	0,8 %	0,233	Hereditär.
10.	Herr B. S.	leichte	0,2 % / 1,4 % [1])	0,182 / 0,180 [1])	[1]) Nach Stärkemehlnahrung.
11.	Dr. M.	schwere	3,5 %	0,480	
12.	Herr K.	schwere	1,4 % / 0,6 % [1])	0,314 / 0,192 [1])	[1]) Nach einmonatl. strenger Diät.

Wenn wir die bei Diabetikern gefundenen Resultate mit den bei Gesunden gefundenen vergleichen, so ergiebt sich, dass bei Diabetikern der schweren Form der Zuckergehalt beträchtlich grösser ist als bei gesunden Individuen. Von 8 Diabetikern dieser Form lag der Zuckergehalt sechsmal jenseits der Grenze, welche Bernard als die normale bezeichnet hatte. Zwei Diabetiker der schweren Form hatten einen Blutzuckergehalt, welcher nach Bernard noch innerhalb der Toleranznorm liegt. Bei den Kranken mit der leichten Form des Diabetes war der Zuckergehalt des Blutes kaum ober der von mir gefundenen Mittelzahl und des

Blutzuckergehaltes gesunder Menschen unter der Maximalziffer, und von Interesse war es, dass bei 2 Individuen dieser Categorie nach reicher Einfuhr von Amylaceis der Zuckergehalt des Harns bedeutend vermehrt war, ohne dass der Blutzuckergehalt gesteigert wurde. Es ist also nicht richtig, dass die gesteigerte Glykämie eine nothwendige Bedingung für die Glycosurie ist.

Und so bleibt die Frage: Wie können wir das Entstehen des Diabetes mit den gewonnenen physiologischen Thatsachen in Einklang bringen? Ich denke mir nun, dass den zwei verschiedenen Formen des Diabetes auch verschiedene krankhafte Vorgänge entsprechen. Bei der ersten Form des Diabetes stammt der Zucker, der durch den Harn ausgeschieden wird, unzweifelhaft aus dem Nahrungszucker. Dies ist keine theoretische Annahme, es ist nur die Formulirung einer Erfahrung; denn so wie wir die Einfuhr von Kohlehydraten abschneiden, ist auch die Zuckerausfuhr gehemmt. Eine gleichfalls nicht in Frage zu stellende Thatsache ist es, dass bei einem normalen Individuum mit der Einfuhr von Zucker oder Kohlehydraten eine sehr bedeutende Glycogenbildung stattfindet. Wir haben uns also nur zu denken, dass bei der ersten Form des Diabetes die eingeführten und in Zucker umgewandelten Kohlehydrate entweder direct in die Blutbahn gelangen, ohne von der Leber für die Glycogenbildung verwerthet zu werden, oder dass das aus denselben gebildete Glycogen nicht in normaler Weise verwerthet, sondern in Zucker übergeführt wird. Ob das eine oder das andere stattfindet, wäre nur dann zu entscheiden, wenn wir wüssten, wie es sich mit der Glycogenbildung bei den Diabetikern verhält. Darüber liegen keine entscheidenden Erfahrungen vor. Die Untersuchungen an der Leiche vermögen über den Glycogenbestand während des Lebens keinen Aufschluss zu geben, da das Glycogen in der todten Leber abnimmt und wir nicht wissen, wie rasch der Glycogenschwund in der todten menschlichen Leber beginnt. Die Beobachtung, die Frerichs anführt, dass beim Einstich in die Leber eines lebenden Diabetikers

glycogenhaltiges Leberparenchym gewonnen wurde, ist nicht beweisend für diese Frage, da bei diesen Versuchen doch nur ein Atom Glycogen gewonnen werden konnte. Wichtiger sind für die Entscheidung dieser Frage Beobachtungen, die bei manchen Arten von künstlichem Diabetes gemacht wurden. So fand Langendorf[1]), dass er nur bei solchen Fröschen Strychnin-Diabetes erzeugen konnte, deren Lebern glycogenreich waren, und er fand, dass in diesen Lebern beim Aufhören des Diabetes nahezu kein Glycogen vorhanden war, während die Lebern von Controlthieren von Glycogen strotzten. Auch manche Versuche von Luchsinger[2]) ergaben das Resultat, dass der Zuckerstich unwirksam war, wenn, wie bei Hungerthieren, kein Leberglycogen vorhanden war, dass bei geringen Glycogenmengen die Wirkung des Stiches eine vorübergehende war, dass also der Zucker aus dem vorhandenen Glycogen entstanden war. In dem einen wie in dem anderen Falle, ob die Zuckerausscheidung dadurch stattfindet, dass die Leber nicht im Stande ist, aus den eingeführten Kohlehydraten Glycogen zu bilden, oder dass sie unfähig war, das gebildete Glycogen festzuhalten und in normaler Weise zu verwerthen, müssen wir den Diabetes auf eine Erkrankung der Leberzelle zurückführen, und Diabetes dieser Form wäre also aufzufassen als eine Zuckerausscheidung in Folge der Unfähigkeit der Leberzelle, die eingeführten Kohlehydrate in normaler Weise zu verwerthen.

Diese Form des Diabetes könnte man also mit Recht die hepatogene nennen. Es handelt sich hier nicht — und das muss hervorgehoben werden — um eine makroskopisch nachweisbare Lebererkrankung; im Gegentheil lehrt die Erfahrung, dass die schwersten Lebererkrankungen mit den weitgehendsten anatomischen Veränderungen keinen Diabetes erzeugen und

---

[1]) Du Bois-Reymond's Arch. f. Physiol. 1886.
[2]) l. c.

ebenso wenig weisen die zahlreichen Sectionsprotokolle von an Diabetes Verstorbenen irgend nachweisbare Veränderungen im Leberparenchym nach. Wir können uns nur denken, dass jene Leberzellen, welche mit der Glycogenbildung betraut sind, in ihrer Leistungsfähigkeit gehemmt sind, ohne dass wir nach dem heutigen Stande unseres pathologischen Wissens fähig wären, anzugeben, in welcher Weise diese Hemmung zu Stande kommt und ohne dass wir es vermögen, die mit dieser herabgesetzten Leistungsfähigkeit unzweifelhaft einhergehenden anatomischen oder chemischen Veränderungen der Zelle zur Erscheinung zu bringen.

Bei der zweiten Form des Diabetes ist das Glycogen unbetheiligt. Die Zuckerausscheidung erfolgt, auch wenn nicht eine Spur von Kohlehydraten eingeführt wird, und es ist wohl kaum zu bezweifeln, dass bei dieser Form der normal gebildete Leberzucker in grösserer oder geringerer Menge zur Ausscheidung kommt. Der Leberzucker wird, wie wir dies früher dargelegt haben, unausgesetzt im Körper verbrannt. Es ist zweifellos, dass diese Umsetzung des gebildeten Zuckers nicht in einem einzelnen Organe statthat, sondern dass dieselbe wahrscheinlich im gesammten Körper vor sich geht. Durch diese Oxydation werden Spannkräfte in lebendige Kräfte umgesetzt und diese sind die Quelle für die das Leben unterhaltende Wärmebildung und Arbeitsleistung.

Die Zuckerausscheidung durch den Harn besagt also, dass die Zuckerumsetzung gehemmt ist, oder mit anderen Worten: Die Zuckerausscheidung durch den Harn ist der Ausdruck dafür, dass der gesammte Körper oder ein mehr oder weniger grosser Theil seiner Elemente die Fähigkeit verloren hat, den durch das Blut ihm zugeführten Zucker umzusetzen. Während also beim Diabetes der ersten Form die Functionsfähigkeit eines Organs, die der Leberzellen, in Frage gestellt ist, ist beim Diabetes der zweiten Gruppe das Zellenleben des Gesammtorganismus zur Vollbringung einer

seiner wichtigsten Functionen nicht mehr voll befähigt. Es ergiebt sich daraus naturgemäss die auch mit der Erfahrung stimmende so ganz verschiedene prognostische Bedeutung dieser zwei Formen des Diabetes. Die erste Form ist eine verhältnissmässig leichte Krankheit. Wenn die Patienten die Kohlehydrate vermeiden und in der Lage sind, andere Nahrung in genügender Menge einzuführen, können sie trotz der latenten Krankheit recht lange leben und sich verhältnissmässig wohl befinden. Diese Erfahrung ist mit dem Wesen dieser Erkrankung, wie wir es auffassen, in voller Uebereinstimmung. Die Leberzelle hat die Eigenschaft verloren, den eingeführten Zucker zu verwerthen und als Glycogen anzusammeln. Es ist damit ein Reservestoff, der wahrscheinlich von nicht zu unterschätzendeu Bedeutug ist, dem Körper verloren. Aber der Organismus ist dadurch noch nicht in irgend einer Thätigkeit gehemmt, die zu den Lebensbedingungen gehört. Anders ist es bei den Diabetikern der zweiten Art. Diese sind nicht bloss abgemagert, sie werden in kürzester Zeit vollkommen kraft- und energielos, ihre Muskeln verlieren jede Leistungsfähigkeit; die geringste Arbeit ermüdet sie, ihre Wärmebildung ist herabgesetzt und dem kleinsten Leiden gegenüber sind sie widerstandslos und gehen rasch zu Grunde. Es stimmt das vollkommen mit der Vorstellung, die wir uns über das Wesen dieser Erkrankung machen. Die Umsetzung des Zuckers ist die wichtigste Bedingung für ein normales, gesundes Leben. An diese Umsetzung ist die Leistungsfähigkeit des Körpers gebunden; sowie sie in irgend einer Weise gemindert ist, muss auch die Leistungsfähigkeit herabgesetzt werden und der Körper ebenso rasch zu Grunde gehen, wie die Flamme erlischt, wenn ihr kein Oel zugeführt wird oder das zugeführte nicht verwerthet werden kann.

Wie der Diabetes der einen oder anderen Form zu Stande kommt, ist uns noch unbekannt. Aber die Erfahrung lehrt unzweifelhaft, dass Störungen im Gebiete des Nervenlebens zu den hervorragendsten ätiologischsten Momenten gehören, welche Dia-

betes veranlassen. Bei 90 Kranken von 100 kann man beobachten, dass Störungen im Gebiete des Nervenlebens vorhanden sind. Ich will nicht von schweren Erkrankungen im Centralnervensystem sprechen, die zuweilen mit Diabetes vergesellschaftet sind. Dieses Zusammenvorkommen ist verhältnissmässig nicht sehr häufig, aber unzählige Male werden Anomalien beobachtet, die, wenn sie auch nicht auf anatomische Veränderungen zurückzuführen sind, doch von jedem beobachtenden Arzte als Anomalien im Nervenleben aufgefasst werden. Bei den zahlreichen Fällen von erblichem Diabetes beobachtet man, dass von Mitgliedern einer und derselben Familie einige psychisch erkrankt sind, meist an Melancholie leiden, die nicht selten zum Selbstmord führt, während andere Glieder dieser Familie diabetisch sind. Die nächsten Ursachen des Diabetes sind sehr häufig auf deprimirende Gemüthsaffecte, auf schwere Sorgen, auf einen Shoc in Folge irgend eines grossen Unglücksfalles zurückzuführen, mit einem Worte, es bleibt für den mit dieser Krankheit vertrauten Arzt kein Zweifel, dass in der grossen Mehrzahl der Fälle Störungen im Gebiete des Nervenlebens an dem Zustandekommen des Diabetes betheiligt sind. Es gilt dies für Fälle der ersten Form, speciell aber für die der zweiten Form. Es widerstrebt der physiologischen Erfahrung nicht, wenn wir uns denken, dass durch solche Störungen die Lebensenergie der Zelle herabgesetzt ist. Aber natürlich möchte ich mich darüber, wo uns noch jede Erfahrung abgeht, nicht in müssige Erörterungen einlassen. Ich wollte nur hervorheben, dass die Erfahrung mit unserer theoretischen Anschauung nicht im Widerspruch ist. Unzweifelhaft giebt es noch andere Entstehungsursachen des Diab. mellit. Ich möchte nur auf die interessanten Versuche von Minkowski und von v. Mering hinweisen, durch welche die alte Erfahrung, dass Pancreaserkrankungen Diab. mellit. veranlassen, eine experimentelle Bestätigung zu finden scheinen. Für den Zusammenhang dieser Vorgänge fehlt uns vorläufig jeder Anhaltspunkt.

Für die Behandlung des Diabetes besitzen wir kein specifisch wirkendes Heilmittel und von den vorgeschlagenen therapeutischen Agentien hat sich bis jetzt keines als sehr wirksam erwiesen. Unter den Heilmitteln, die sich einigermassen günstig bewährt haben, sind Morphium und das Karlsbader Mineralwasser zu nennen. Morphium übt unzweifelhaft einen die Zuckerausscheidung vermindernden Einfluss, und zwar übt es diese Wirkung bei beiden Formen des Diabetes. Aber die Wirkung hört gewöhnlich auf, sowie der Gebrauch des Mittels eingestellt wird. Der Gebrauch des Karlsbader Wassers ist mit grossem Vortheil nur bei der leichten Form des Diabetes anzuwenden und die Wirkung dieser Heilpotenz, so weit ich sie zu beobachten Gelegenheit hatte, besteht darin, dass die Toleranz für die Aufnahme von Amylaceen bedeutend erhöht wird und auch meist einige Zeit anhält. Wir können das im Sinn unserer Theorie nur so deuten, dass durch den Einfluss dieses Heilmittels die Fähigkeit der Leberzelle, die zugeführten Amylacea zu verwerthen, wieder einigermassen hergestellt wird, und wenn wir berücksichtigen, dass das Karlsbader Wasser unzweifelhaft auf Leberfunctionen insgesammt günstig einwirkt, können wir auch den Einfluss, den dasselbe auf diese Form, also auf den eigentlich hepatogenen Diabetes übt, nicht unerklärlich finden.

Weit wirksamer als alle Heilmittel ist die Regelung der Diät. Der mehr oder weniger streng durchgeführte Ausschluss von zucker- oder amylumhaltiger Nahrung ist geeignet, die Symptome der schweren Form zu mildern, während er bei der leichten Form die Zuckerausscheidung gänzlich sistirt und damit auch alle anderen diabetischen Symptome zum Verschwinden bringt. Bekanntlich wird von manchen Beobachtern diese Erfahrung so aufgefasst, als ob die streng geregelte Diät im Stande wäre, den Diabetes zu heilen. Ich kann mich dieser Ansicht nicht anschliessen; ich kann mir unter Heilung des Diabetes nur denken, dass die Zuckerausfuhr nicht wiederkehrt, auch wenn amylumhaltige Nahrung in jener Menge, in welcher sie jeder Gesunde

geniessen kann, eingeführt wird. Einen Fall dieser Art habe ich nie beobachtet und nach meiner Erfahrung bleiben die Kranken nur so lange gesund, als ihre Diät eine restringirte ist. Mit der Wiedereinfuhr von reichlicher Zucker- oder Amylumnahrung kehrt auch die Zuckerausscheidung und mit ihr allmälig alle diabetischen Symptome wieder.

Als ich die aus meinen Thierversuchen hervorgehende Erfahrung veröffentlichte, dass der Leberzucker aus Fleisch und Fett gebildet werde, wurde wiederholt an mich von ärztlicher Seite die Frage gerichtet, mit welchem Rechte man den Diabetikern Fleisch- und Fettnahruug als unschädlich empfehlen könne, wenn in dieser Nahrung das Material für die Zuckerbildung liege. Vor allem muss ich hervorheben, dass die tausendfache Erfahrung es lehrt, dass Diabetesfälle der milden Form sogleich besser werden, wenn die Kohlehydrate ausgeschlossen und nur Fleisch und Fett als Nahrung genossen werden. Wiederholt hat jeder auf diesem Gebiete erfahrene Arzt Gelegenheit gehabt, Diabetiker zu beobachten, die, als sie sich zuerst präsentirten, 5—6 pCt. Zucker im Harn hatten. Es wurde strenge Diät angeordnet, und wenn das neue Regime einige Tage eingehalten war, wurde der Harn zuckerfrei gefunden und waren alle diabetischen Symptome, speciell Durst und Polyurie, die den Patienten zumeist quälten, verschwunden. Die Wirkung erscheint dem Patienten geradezu zauberhaft. Wenn also diese auf genaue Beobachtung gegründete Erfahrung auch mit den gewonnenen physiologischen Thatsachen im Widerspruche stände, müssten wir uns doch dieser ärztlichen Erfahrung beugen und die Aufklärung dieses Widerspruches der Zukunft überlassen. Aber dieser Widerspruch besteht nicht und nach unserer Auffassung des Diabetes stehen diese beiden Thatsachen im schönsten Einklange. Bei jener Form des Diabetes, bei welcher die Ausschliessung von Kohlehydraten so günstig wirkt, d. h. die Zuckerausscheidung zum Verschwinden bringt, wird nicht der in der Leber gebildete Zucker durch den Harn ausgeschieden. Der

Zucker, der zur Ausscheidung kommt, ist im Gegentheil Nahrungszucker oder jener Zucker, der im normalen Organismus als Glycogen deponirt wird. Wird die Einfuhr von Nahrungszucker sistirt, muss damit auch nothwendig die Zuckerausscheidung aufhören. Fleisch- und Fettnahrung, die das ausschliessliche Material für die Bildung des Leberzuckers bilden, werden von Diabetikern dieser Art mit Vortheil genossen und können ihre ausschliessliche Nahrung bilden, da auch kein Atom dieses in der Leber gebildeten Zuckers in dieser Form des Diabetes zur Ausscheidung kommt. Bei den schweren Fällen dieser Form müssen alle Kohlehydrate vollständig ausgeschlossen werden, weil erfahrungsgemäss auch die kleinste Menge des eingeführten Zuckers wieder durch den Harn entfernt wird. Bei leichteren Fällen, wo noch eine gewisse Toleranz für Zuckeraufnahme vorhanden ist, ist die Einfuhr von Kohlehydraten nicht so streng zu prohibiren. Es stimmt auch diese Erfahrung mit der theoretischen Auffassung. Denn es ist wahrscheinlich, dass nicht bei allen Fällen dieser Form die Leberzelle ihre ganze Fähigkeit, den eingeführten Zucker in Form von Glycogen festzuhalten, eingebüsst hat. Das Verhältniss der Zuckerausfuhr durch den Harn zur Zuckereinfuhr durch die Nahrung ist das Maass für den Grad der Zellenerkrankung und zugleich auch das Bestimmende für unsere Anordnungen in Bezug auf die Grösse der Prohibition von Kohlehydraten.

Anders verhält es sich bei der zweiten Form des Diabetes. Hier wird nach unserer Auffassung der in der Leber gebildete Zucker ausgeführt, weil die Gewebszellen zum Theil die Fähigkeit eingebüsst haben, diesen Zucker umzusetzen. Bei dieser Form ist erfahrungsgemäss auch die ausschliessliche Nahrung von Fleisch und Fett nicht im Stande die Zuckerausscheidung zu sistiren, weil aus diesem Material die Leber den Zucker bildet, der durch gehemmte Umsetzung zum Theil ausgeschieden wird. Wenn wir auch bei dieser Form den Ausschluss der Kohlehydrate empfehlen und damit eine mässige Besserung er-

zielen, ist das darauf zurückzuführen, dass mit der Ausschliessung des Nahrungszuckers mindestens eine Ausscheidung dieses Zuckers vermindert wird und dass dadurch viele Symptome gemildert werden, die auf zu grosse Anhäufung von Zucker im Blute oder auf zu grosse Ausfuhr durch den Harn zu beziehen sind. Im Wesentlichen wird bei dieser Form durch Regelung der Diät nicht viel erzielt und die Kranken gehen rasch zu Grunde.

Den geistreichsten Theorien über Diabetes haftet der Uebelstand an, dass sie im Widerspruche mit der klinischen Erfahrung sind. Ich war in der glücklichen Lage, über Diabetes ungewöhnlich zahlreiche Beobachtungen zu machen, und als ich nun durch langjährige Thierversuche zu ganz entschiedenen, nicht anzuzweifelnden Resultaten über normale Zuckerbildung gelangt war, drängte sich naturgemäss die Frage auf, ob die an Kranken gewonnenen Erfahrungen mit jenen Ergebnissen physiologischer Forschung im Einklange sind, ob diese Ergebnisse auf jene räthselhaften Vorgänge, die wir als Diabetes bezeichnen, ein erhellendes Licht werfen. Ich glaube, dass dies wirklich der Fall ist, und wenn auch jetzt das Wesen des Diabetes noch nicht bis in seine letzten Wurzeln klar gelegt vor uns steht, wenn vor der grossen Frage, wodurch die Leistungsfähigkeit der Zelle gemindert sei, noch ein gewaltiges Fragezeichen sich befindet, dürfen wir doch mit Befriedigung sagen, dass in unserer Theorie zwischen den physiologischen Thatsachen und den klinischen Erfahrungen nirgends Widersprüche bestehen, dass sie sich im Gegentheile vollkommen decken, und dass darum diese Theorie, bei dem heutigen Stande unseres Wissens, eine berechtigte ist.

Druckfehler-Berichtigung.

Seite	5,	Zeile	16	von oben	lies: der Leber statt der Muskeln.
„	7,	„	10	„ „	„ der Niederschlag statt das Filtrat.
„	40,	„	14	„ unten	„ 1,25 statt 0,125.
„	44,	„	12	„ oben	„ waren statt war.
„	48,	„	13	„ „	„ pCt. statt g.
„	101,	„	8	„ „	„ richtige statt wichtige.
„	111,	„	2	„ unten	„ 345,6 statt 245,6.
„	115,	„	7	„ „	„ 5—600 statt 7 800.
„	118,	„	7	„ oben	„ 0,100 statt 0,180.
„	146,	Tabelle.	Z	2,	lies: Blut statt Pepton.
„	169,	Zeile	17	von oben	lies: in die Leber statt in's Blut.
„	171,	„	8	„ unten	„ XXXXIII. statt XXXIII.
„	175,	„	15	„ „	nach „Fleischumsatz" einzuschalten „von circa 50—60 g."
„	175,	„	14	„ „	lies: kleinen Mengen statt circa 50—60 g.
„	202,	„	9	„ „	„ Glycogen statt Zucker.
„	288,	„	10	„ „	„ anormaler statt normaler.

Gedruckt bei L. Schumacher in Berlin.

circa

g.

LANE MEDICAL LIBRARY

To avoid fine, this book should be returned on or before the date last stamped below.

F185 Seegen, Josef. Die
S45 Zuckerbildung im Thier-
1890 korper. 16490

NAME	DATE DUE